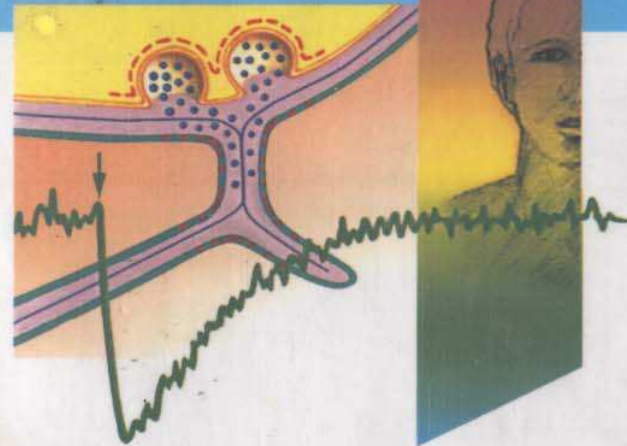


Atlas de bolsillo de Fisiología

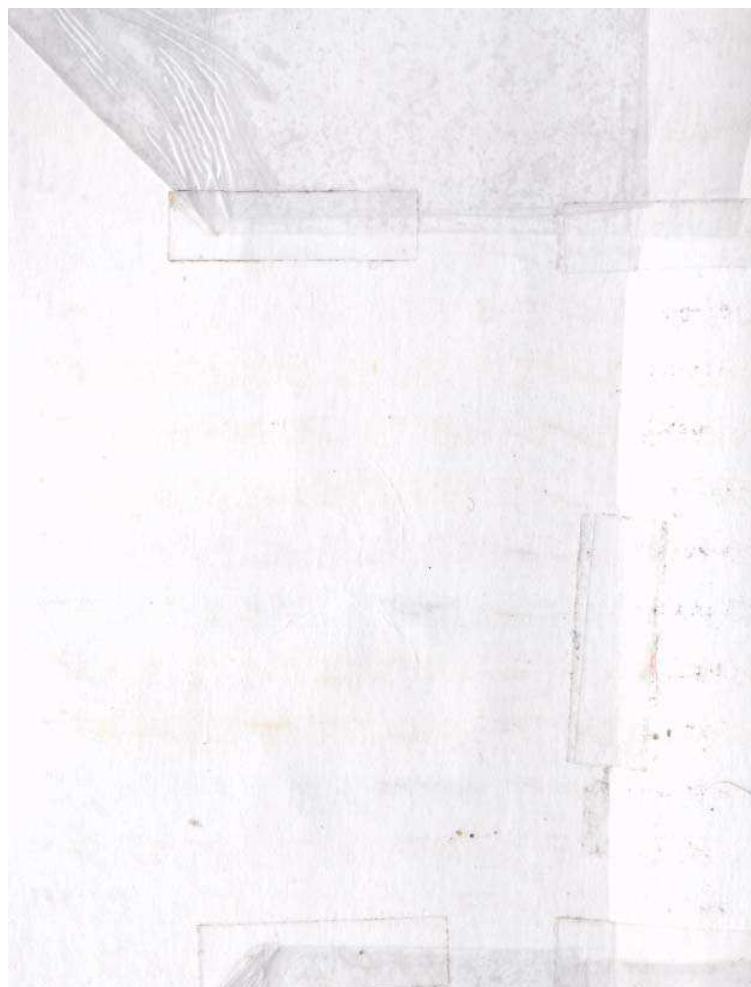
**Stefan Silbernagl
Agamemnon Despopoulos**

186 tablas en color de Rüdiger Gay-
y Astried Rothenburger

Quinta edición



 **Harcourt**



Índice

1	Fundamentos, fisiología celular	2
2	Nervio, músculo, trabajo	42
3	Sistema nervioso vegetativo	78
4	Sangre	88
5	Respiración	106
6	Equilibrio acidobásico	138
7	Riñón	148
8	Corazón y circulación	186
9	Contenido en calor y termorregulación	222
10	Digestión	226
11	Hormonas, reproducción	266
12	Sistema nervioso central y sentidos	310
13	Apéndice	372
	Bibliografía	391
	Índice alfabético	394



Es una publicación



Versión i en español de la 5.^a edición de la obra original en alemán

Taschenatlas der Physiologic

Copyright © MMI Georg Thieme Verlag

Revisor: Dra. M.^a Jesús Fernández Aceñero
Doctor en Medicina y Cirugía
Universidad Complutense de Madrid

© 2001 Edición en español
Ediciones Harcourt, S.A.
Velazquez, 24, 5.ª Dcha.
28001 Madrid. España.

Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C. P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...).

El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido. Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

**Ediciones Harcourt, S.A.
Harcourt International
División Iberoamericana**

Traducción y producción editorial: Diorki Servicios Integrales de Edición.
General Moscardó, 30. 28020 Madrid

ISBN edición original: 3-13-567705-2

ISBN edición española: 84-8174-531-6

Depósito legal: B-26.118-2001 Impreso en
España por Grafos, S.A. Arte sobre papel

Consulte el catálogo de publicaciones on-line
Internet: www.harcourt.es

Prefacio a la quinta edición

Desde la última edición se ha avanzado notablemente en el campo de la Fisiología y de muchas de sus ramas. En especial, los rápidos avances en el conocimiento del genoma humano y de sus productos han aportado nuevas ideas sobre la función y la comunicación de la célula. Ello ha obligado a revisar y ampliar, sobre todo, los capítulos de «Fundamentos y Fisiología celular» y la sección sobre neurotransmisores, mecanismos de transmisión de señales intracelulares, defensa inmunitaria y estimulación sensorial. Para facilitar la orientación se ha elaborado un apéndice con una lista de valores fisiológicos normales y se ha ampliado el resumen de fórmulas fundamentales en Fisiología. Este apéndice sirve también como índice de abreviaturas.

Se han reducido algo los comentarios sobre fisiopatología, que destacan la importancia del conocimiento fisiológico para comprender las alteraciones funcionales en un paciente. Como, por otro lado, los conocimientos sobre este tema también han avanzado mucho por las razones antes mencionadas, hemos elaborado otra obra muy parecida a ésta: el *Atlas de bolsillo sobre Fisiopatología* (S. Silbernagl, F. Lang, Editorial Thieme).

Estoy muy agradecido a nuestros atentos lectores (incluido a nuestro hijo Jakob) por sus valiosos comentarios y a nuestros

colegas por sus críticas, sobre todo al Prof. Dr. H. Antoni, Freiburg; Prof. C. v. Campenhausen, Mainz; Prof. Dr. W. Moll, Regensburg, Prof. K.-H. Plattig, Erlangen, y Dr. Ch. Walther, Marburg, así como a nuestros colegas y colaboradores del Instituto Würzburger. En la elaboración de prácticamente todas las figuras y gráficos y de numerosas tablas en color hemos contado con el importante trabajo del Sr. Rüdiger Gay y de la Sra. Astrid Rothenburger. Su magnífica implicación y su extraordinaria profesionalidad han sido decisivas para el resultado de esta nueva edición y merecen mi más sincero agradecimiento. También estoy muy agradecido a la editorial, sobre todo a la Sra. Marianne Mauch por su competencia como redactora, al Sr. Jürgen Lühje por su cuidado y a la Sra. Elsbeth Etwing por su importante trabajo en la producción. A la Sra. Katharina Volker le debo mi agradecimiento por su atenta ayuda en la elaboración del registro.

Es mi deseo que esta quinta edición del Atlas siga siendo útil para que los estudiantes comprendan las relaciones fisiológicas y los médicos y científicos recuerden sus conocimientos y los amplíen.

Würzburg, septiembre de 2000
Stefan Silbernagl

Prefacio a la primera edición

Con los conocimientos morfológicos de la Medicina recogidos en este Atlas, se pretende facilitar la comprensión de las relaciones fisiológicas y funcionales.

En principio, se describen los sistemas de medida (unidades del SI) y los fundamentos básicos de la Fisiología. La materia se organiza en cuadros/textos, que permiten al lector concentrar su estudio en los temas que se abordan. Las relaciones fundamentales entre los distintos temas se destacan a través de numerosos cuadros. La primera tabla/unidad de texto de cada capítulo se plantea como una introducción a la materia. Los temas especialmente complicados se dividen en más unidades.

Al tratarse de un libro de bolsillo es imposible abordar la Fisiología en toda su complejidad, por lo que hemos tratado de presentar los aspectos más importantes de esta ciencia con referencias a la fisiopatología. Agradeceremos cualquier comentario o crítica sobre este planteamiento.

La presente obra introduce a los alumnos de Medicina y Biología en la ciencia básica de la Fisiología humana y les sirve de ayuda para la preparación de los exámenes; también posibilita a los clínicos, los biólogos y los profesores de Biología refrescar sus conocimientos previos. La extensa tabla de materias facilitará esta tarea.

Este Atlas debería resultar útil para la formación en los cuidados de los enfer-

mos, la medicina técnica y la pedagogía de la salud y del deporte. Con el fin de ayudar al lector, la obra se organiza en recuadros grandes y pequeños en los que se distingue lo que tiene importancia general de los temas especiales o relacionados.

Los autores también desean poner al alcance de los miembros de los grupos de trabajo de las facultades de Biología y a los profanos interesados en la Medicina y la Biología conocimientos acerca del funcionamiento del organismo humano. Por este motivo, los términos específicos se explican en lenguaje vulgar.

La realización de este libro habría resultado imposible sin la ayuda cualificada del Sr. *Rüdiger Gay* y de la Sra. *Barbara Gay*, en la parte gráfica de la obra. Queremos darles las gracias a ellos y a los miembros de la editorial, sobre todo al Profesor Dr. *Horst Seller* y al Dr. *Rainer Greger*, que revisaron de forma crítica algunos capítulos; a la Sra. *Inés /ñama*, la Srta. *Sarah Jones* y la Sra. *Gertraud Vetter*, que fueron de gran ayuda para la preparación del manuscrito, y a la Dra. *Heidi Silbernagl*, cuya fundamentada crítica en la lectura de pruebas resultó de gran ayuda.

Innsbruck y Basilea, agosto de 1975
Stefan Silbernagl
Agamemnon Despopoulos

Del prefacio a la segunda edición

El 2 de noviembre de 1979, cuando la primera edición de esta obra estaba ya en imprenta, el Dr. Agamemnon Despopoulos y su esposa, Sarah Jones-Despopoulos, partieron con su barco desde Bizerta, Túnez, con la idea de atravesar el Atlántico. Desde ese momento permanecen desaparecidos y no existe ninguna esperanza de encontrarlos con vida.

Este Atlas no habría resultado posible sin el entusiasmo y la creatividad de Agamemnon Despopoulos, por lo que no resultó fácil seguir con esta obra en solitario. Tratando de preservar nuestro concepto inicial, que ha recibido una gran aceptación, he reelaborado la obra, para adaptarla a los nuevos avances de la Fisiología y responder a los comentarios de los lectores.

Würzburg, verano de 1983
Stefan Silbernagl



Dr. Agamemnon Despopoulos

Nacido en 1924 en Nueva York, hasta 1971 fue profesor de Fisiología en la Universidad de Nuevo México, Albuquerque, EE.UU., y posteriormente fue consejero científico de la compañía Ciba-Geigy, Basilea.

índice de contenidos



Fundamentos, fisiología celular

- El cuerpo: un sistema abierto con un medio interno (con tabla 1.1) ... 2
- Control y regulación (con tablas 1.2-3) ... 4
- La célula (con tablas 1.4-7) ... 8
- Transporte hacia, a través y entre las células (con tablas 1.8-9) ... 16
- Transporte pasivo por difusión (con tablas 1.10-11) ... 20
- Osmosis, filtración y convección (con tabla 1.12) ... 24
- Transporte activo (con tablas 1.13-15, D) ... 26
- Migración celular (con tabla 1.15, E) ... 30
- Potencial eléctrico de membrana y canales iónicos (con tablas 1.16-17) ... 32
- Papel de los iones de Ca^{2+} en la regulación celular (con tabla 1.18) ... 36
- Intercambio de energía (con tabla 1.19) ... 38

Nervio, músculo, trabajo

42

- Origen y función de las células nerviosas (con tabla 2.1) ... 42
- Potencial de membrana en reposo (con tabla 2.2) ... 44
- Potencial de acción (con tabla 2.3) ... 46
- Transmisión del potencial de acción en las fibras nerviosas (con tabla 2.4) ... 48
- Estimulación artificial de las células excitables ... 50
- Transmisión sináptica (con tablas 2.5-8) ... 50
- Placa motora terminal (con tabla 2.9) ... 56
- Movilidad y tipos de músculo (con tabla 2.10) ... 58
- Unidad motora del músculo esquelético ... 58
- Aparato contráctil de las fibras musculares estriadas (con tabla 2.11) ... 60
- Contracción de las fibras musculares estriadas (con tablas 2.12-13) ... 62
- Propiedades mecánicas del músculo esquelético (con tablas 2.14-15) ... 66
- Musculatura lisa (con tabla 2.16) ... 70
- Fuentes de energía de la contracción muscular (con tabla 2.17) ... 72
- El organismo en el trabajo corporal (con tabla 2.18) ... 74
- Capacidad de rendimiento corporal, entrenamiento (con tabla 2.19) ... 76

Sistema nervioso vegetativo

78

- Organización del sistema nervioso vegetativo (con tablas 3.1-3) ... 78
- Acetilcolina y transmisión colinérgica en el SNV (con tabla 3.4) ... 82
- Catecolaminas, transmisión adrenérgica y receptores adrenérgicos (con tablas 3.5-6) ... 84
- Glándulas suprarrenales ... 86
- Transmisores no colinérgicos no adrenérgicos en el SNV ... 86

	Sangre	88
	Composición y funciones de la sangre (con tabla 4.1) ... 88	
	Metabolismo del hierro, eritropoyesis (con tabla 4.2) ... 90	
	Propiedades circulatorias de la sangre (con tabla 4.3, A) ... 92	
	Plasma sanguíneo, distribución de los iones (con tabla 4.3, B, C) ... 92	
	Defensa inmune (con tablas 4.4-6) ... 94	
	Reacciones de hipersensibilidad (alergias) (con tabla 4.7, A, B) ... 100	
	Grupos sanguíneos (con tabla 4.7, C, D) ... 100	
	Interrupción de la hemorragia (hemostasia) (con tabla 4.8) ... 102	
	Fibrinólisis, inhibición de la coagulación (con tabla 4.9) ... 104	
	Respiración	106
	Función pulmonar, respiración (con tabla 5.1) ... 106	
	Mecánica respiratoria (con tabla 5.2) ... 108	
	Limpieza del aire (con tabla 5.3, A) ... 110	
	Respiración artificial (con tabla 5.3, A) ... 110	
	Neumotorax (con tabla 5.3, B) ... 110	
	Volúmenes pulmonares y su determinación (con tabla 5.4) ... 112	
	Espacio muerto y volumen residual (con tabla 5.5) ... 114	
	Relación presión-volumen de los pulmones y el tórax. Trabajo respiratorio (con tabla 5.6) ... 116	
	Tensión superficial de los alvéolos (con tabla 5.7, A) ... 118 Pruebas respiratorias dinámicas (con tabla 5.7, B, C) ... 118 Intercambio de gases en el pulmón (con tabla 5.8) ... 120 Circulación pulmonar. Relación ventilación-perfusión (con tabla 5.9) ... 122 Transporte de CO ₂ en la sangre (con tabla 5.10) ... 124 Unión del CO ₂ en la sangre (con tabla 5.11, A) ... 126 CO ₂ en el líquido cefalorraquídeo (con tabla 5.11, B) ... 126 Saturación de O ₂ y transporte en la sangre (con tabla 5.12) ... 128 Respiración tisular, hipoxia (con tabla 5.13) ... 130 Regulación de la respiración, estímulos respiratorios (con tabla 5.14) ... 132 Respiración en el buceo (con tabla 5.15) ... 134 Respiración en la altura (con tabla 5.16) ... 136 Intoxicación por O ₂ ... 136	
6	Equilibrio acidobásico	138
	Valor de pH, lampones, equilibrio acidobásico (con tabla 6.1) ... 138 El tampón bicarbonato-dióxido de carbono (con tabla 6.2) ... 140 Acidosis y alcalosis (con tablas 6.3-4) ... 142 Medida del equilibrio acidobásico (con tabla 6.5) ... 146	
7	Riñón	148
	Estructura y funciones del riñón (con tabla 7.1) ... 148	
	Circulación renal (con tabla 7.2) ... 150 Filtración glomerular, aclaramiento (con tabla 7.3) ... 152 Vías de transporte en la nefrona (con tablas 7.4-5) ... 154	
	Reabsorción de sustancias orgánicas (con tabla 7.6) ... 158	

Excreción de sustancias orgánicas (con tabla 7.7) ... 160
Reabsorción de Na ⁺ y Cl (con tabla 7.8) ... 162
Reabsorción de agua y concentración de orina (con tablas 7.9-10) ... 164
Contenido corporal de agua (con tabla 7.11) ... 168
Regulación del contenido en agua y sal (con tabla 7.12) ... 170
Diuresis y diuréticos (con tabla 7.13, A) ... 172
Alteraciones del equilibrio de sal y agua (con tabla 7.13, B) ... 172
Riñón y equilibrio acidobásico (con tablas 7.14-15) ... 174
Reabsorción y excreción de fosfato, Ca ²⁺ y Mg ²⁺ (con tabla 7.16) ... 178
Contenido en potasio (con tablas 7.17-18) ... 180
Acoplamiento tubuloglomerular. Sistema renina-angiotensina (con tabla 7.19) ... 184

Corazón y circulación	186
Esquema general (con tabla 8.1) ... 186	
Sistema vascular y corriente sanguínea (con tabla 8.2) ... 188	
Fases de acción del corazón (con tabla 8.3) ... 190	
Formación y transmisión del estímulo en el corazón (con tablas 8.4-5) ... 192	
Electrocardiograma (ECG) (con tablas 8.6-7) ... 196	
Excitación cardíaca en presencia de alteraciones electrolíticas ... 198	
Alteraciones del ritmo cardíaco (con tabla 8.8) ... 200	
Relación presión-volumen en el ventrículo cardíaco (con tabla 8.9) ... 202	
Trabajo y rendimiento cardíaco ... 202	
Regulación del volumen sistólico (con tabla 8.10, A) ... 204	
Circulación venosa (con tabla 8.10, B) ... 204	
Presión arterial (con tabla 8.11) ... 206	
Vías de intercambio endotelial (con tabla 8.12) ... 208	
Aporte de O ₂ al miocardio (con tabla 8.13) ... 210	
Regulación de la circulación (con tablas 8.14-16) ... 212	
Shock cardiogénico (con tabla 8.17) ... 218	
La circulación antes y en el momento del nacimiento (con tabla 8.18) ... 220	

Contenido en calor y termorregulación	222
Contenido en calor (con tabla 9.1) ... 222	
Termorregulación (con tabla 9.2) ... 224	

Digestión	226
Nutrición (con tabla 10.1) ... 226	
Intercambio de energía y calorimetría (con tabla 10.2) ... 228	
Homeostasis de la energía, peso corporal (con tabla 10.3) ... 230	
Tubo digestivo: esquema general, defensa inmune, circulación (con tabla 10.4) ... 232	
Integración nerviosa y hormonal (con tabla 10.5) ... 234	
Saliva (con tabla 10.6) ... 236 Deglución (con tabla 10.7, A, B) ... 238 Vómito (con tabla 10.7, C) ... 238	
Estómago: estructura y motilidad (con tabla 10.8) ... 240	
Jugo gástrico (con tabla 10.9) ... 242 Duodeno: estructura y motilidad (con tabla 10.10) ... 244	

	Páncreas (con tabla 10.11) ... 246	
	Bilis (con tabla 10.12) ... 248	
	Función excretora del hígado; bilirrubina (con tabla 10.13) ... 250	
	Digestión de la grasa (con tabla 10.14) ... 252	
	Distribución y almacenamiento de la grasa (con tablas 10.15-16) ... 254	
	Digestión y absorción de los hidratos de carbono y las proteínas (con tabla 10.17) ... 251	
	Absorción de las vitaminas (con tabla 10.18) ... 260	
	Absorción del agua y los minerales (con tabla 10.19) ... 262	
	Intestino grueso, vaciamiento intestinal, heces (con tabla 10.20) ... 264	
	Hormonas, reproducción	266 I
11	Sistemas de integración del cuerpo (con tabla 11.1) ... 266	
	Las hormonas (con tablas 11.2-3) ... 268	
	Señales humores: regulación y efectos (con tabla 11.4) ... 272	
	Transmisión celular de las señales extracelulares (con tablas 11.5-7) ... 274	
	Sistema hipotálamo-hipofisario (con tabla 11.8) ... 280	
	Metabolismo de los hidratos de carbono, hormonas pancreáticas (con tablas 11.9-10) ... 282	
	Hormonas tiroideas (con tablas 11.11-12) ... 286	
	Contenido <i>en</i> calcio y fosfato (con tablas 11.13-14) ... 290	
	Biosíntesis de las hormonas esteroideas (con tabla 11.15) ... 294	
	Corteza suprarrenal: glucocorticoides (con tabla 11.16) ... 296	
	Oogénesis, ciclo menstrual (con tabla 11.17) ... 298	
	Regulación hormonal del ciclo menstrual (con tabla 11.18) ... 300	
	Estrógenos ... 302	
	Progesterona ... 303	
	Prolactina, oxitocina ... 303	
	Regulación hormonal del embarazo y el parto (con tabla 11.19) ... 304	
	Andrógenos, función testicular (con tabla 11.20) ... 306	
	Reflejos sexuales, cópula, fecundación (con tabla 11.21) ... 308	
	Sistema nervioso central y sentidos	310
12	Estructura del sistema nervioso central (con tabla 12.1, A, C-E) ... 310	
	Líquido cefalorraquídeo (LCR) (con tabla 12.1, B) ... 310	
	Recepción y producción de estímulos (con tabla 12.2) ... 312	
	Sentido del tacto (con tabla 12.3) ... 314	
	Sensibilidad profunda, reflejo de distensión muscular (con tabla 12.4) ... 316	
	Dolor (con tabla 12.5) ... 318	
	Reflejo polisináptico (con tabla 12.6, A) ... 320	
	inhibición de la transmisión sináptica (con tabla 12.6, B, C) ... 320	
	Transmisión del estímulo sensitivo en el SNC (con tabla 12.7) ... 322	
	Función (senso)motora (con tablas 12.8-10) ... 324	
	Hipotálamo, sistema límbico (con tabla 12.11) ... 330	
	Organización de la corteza cerebral, EEG (con tabla 12.12) ... 332	
	Ritmo vigilia-sueño, ritmo circadiano (con tabla 12.13) ... 334	
	Conciencia, memoria, lenguaje (con tabla 12.14) ... 336	
	Glía (con tabla 12.15, A, B) ... 338	
	Sentido del gusto (con tabla 12.15, C-E) ... 338	
	Sentido del olfato (con tabla 12.16) ... 340	
	Sentido del equilibrio (con tabla 12.17) ... 342	

Estructura del ojo, lágrimas, humor acuoso (con tabla 12.18) ... 344
El aparato óptico del ojo (con tabla 12.19) ... 346
Agudeza visual, fotosensores (con tablas 12.20-21) ... 348
Adaptación del ojo a las diferentes intensidades de luz (con tabla 12.22) ... 352
Transformación del estímulo óptico en la retina (con tabla 12.23) ... 354
Visión de los colores (con tabla 12.24) ... 356
Campo visual, vías ópticas y elaboración del estímulo visual (con tabla 12.25) ... 358
Movimientos oculares, visión plástica y visión lejana (con tabla 12.26) ... 360 Física del sonido, estímulo sonoro y sensibilidad acústica (con tabla 12.27) ... 362
Conducción y sensores del sonido (con tablas 12.28-29) ... 364 Elaboración del estímulo sonoro en el SNC (con tabla 12.30) ... 368 Voz y lenguaje (con tabla 12.31) ... 370

13	Apéndice	372
	Magnitudes y unidades de medida ... 372	
	Potencias y logaritmos ... 380	
	Representación gráfica de los datos medidos ... 381	
	El alfabeto griego ... 384	
	Valores normales ... 384	
	Fórmulas importantes en Fisiología ... 388	
	Bibliografía adicional relacionada	391
	índice alfabético (también de abreviaturas)	394

Fundamentos, fisiología celular

«...cuando se deshace un organismo vivo, aislando sus distintas partes, sólo es para facilitar su análisis experimental, de ningún modo para entenderlo por separado. Para poder comprender la importancia y significado real de una propiedad fisiológica, se tiene que pensar siempre en el todo y valorar sus efectos sobre la totalidad del sistema.»

(Claude Bernard, 1865)

El cuerpo: un sistema abierto con un medio interno

La vida se nos muestra en su forma más simple en la célula individual. Esta célula necesita dos condiciones, en principio contrapuestas, para sobrevivir: en ocasiones, debe protegerse del «desorden» del entorno inanimado y, en otras, los grupos celulares en órganos, la aparición debe funcionar como un «sistema abierto» (v. de la bisexualidad y la organización en grupo) para el intercambio de calor, oxígeno, nutrientes y desechos, así como de información.

La protección se consigue sobre todo con la capacidad de rendimiento, el radio de acción y la independencia de los seres vivos hidrófobos impiden que se mezclen los componentes hidrófilos presentes en solución acuosa en el interior y el exterior de la célula, pleja en el organismo. Cada célula individual algo que resultaría mortal. La permeabilidad de esta barrera viene determinada por unas moléculas proteicas, que actúan en forma de poros (canales) o de proteínas de transporte. La actividad metabólica de las células haría que el contenido de este líquido en oxígeno relativamente buena para las moléculas y nutrientes disminuyera con rapidez y se hidrófobas (como los gases), lo que representa sustituyera por productos de desecho, si no una ventaja para el intercambio de CO_2 y O_2 y se hubieran desarrollado órganos, que por la entrada de sustancias lipófilas, permitiendo mantener este medio interno (homeostasis), al aportar nutrientes, electrolitos y CO y otros tóxicos lipófilos. Otras proteínas agua y eliminar los productos de desecho presentes en la membrana celular son los por la orina y las heces. La circulación sanguínea, que se encargan de la recepción de señales del entorno y de la transmisión de información del interior celular (transducción de señales), así como las enzimas, que permiten la modificación metabólica de los sustratos celulares.

Si consideramos el mar antiguo como el entorno de la célula (A), se puede decir que vivía en un medio constante, incluso aunque la obtenía su alimento del mismo y eliminaba hacia él las sustancias de desecho. Además, la célula podía responder a las señales ambientales, por ejemplo cambios en la concentración de nutrientes, de forma motora mediante pseudópodos o flagelos. La evolución de la célula individual a los conjuntos de células, la especialización de los grupos celulares en órganos, la aparición de la bisexualidad y la organización en grupo para el intercambio de calor, oxígeno, nutrientes y desechos, así como de información. La Tierra han aumentado la supervivencia, le

En esta evolución fue importante el desarrollo simultáneo de una infraestructura común en el interior y el exterior de la célula, pleja en el organismo. Cada célula individual algo que resultaría mortal. La permeabilidad de esta barrera viene determinada por unas moléculas proteicas, que actúan en forma de poros (canales) o de proteínas de transporte. La actividad metabólica de las células haría que el contenido de este líquido en oxígeno relativamente buena para las moléculas y nutrientes disminuyera con rapidez y se hidrófobas (como los gases), lo que representa sustituyera por productos de desecho, si no una ventaja para el intercambio de CO_2 y O_2 y se hubieran desarrollado órganos, que por la entrada de sustancias lipófilas, permitiendo mantener este medio interno (homeostasis), al aportar nutrientes, electrolitos y CO y otros tóxicos lipófilos. Otras proteínas agua y eliminar los productos de desecho presentes en la membrana celular son los por la orina y las heces. La circulación sanguínea, que se encargan de la recepción de señales del entorno y de la transmisión de información del interior celular (transducción de señales), así como las enzimas, que permiten la modificación metabólica de los sustratos celulares.

La actividad metabólica de las células haría que el contenido de este líquido en oxígeno relativamente buena para las moléculas y nutrientes disminuyera con rapidez y se hidrófobas (como los gases), lo que representa sustituyera por productos de desecho, si no una ventaja para el intercambio de CO_2 y O_2 y se hubieran desarrollado órganos, que por la entrada de sustancias lipófilas, permitiendo mantener este medio interno (homeostasis), al aportar nutrientes, electrolitos y CO y otros tóxicos lipófilos. Otras proteínas agua y eliminar los productos de desecho presentes en la membrana celular son los por la orina y las heces. La circulación sanguínea, que se encargan de la recepción de señales del entorno y de la transmisión de información del interior celular (transducción de señales), así como las enzimas, que permiten la modificación metabólica de los sustratos celulares.

El intercambio metabólico entre la sangre y las células (transducción de señales), así como las enzimas, que permiten la modificación metabólica de los sustratos celulares.

El intercambio metabólico entre la sangre y las células (transducción de señales), así como las enzimas, que permiten la modificación metabólica de los sustratos celulares.

Los responsables de la incorporación y modificación de los nutrientes y de su distribución por el organismo. Los pulmones se ocupan del intercambio de gases (captación de O_2 y eliminación de CO_2), mientras que el hígado y los riñones eliminan las sustancias extra-

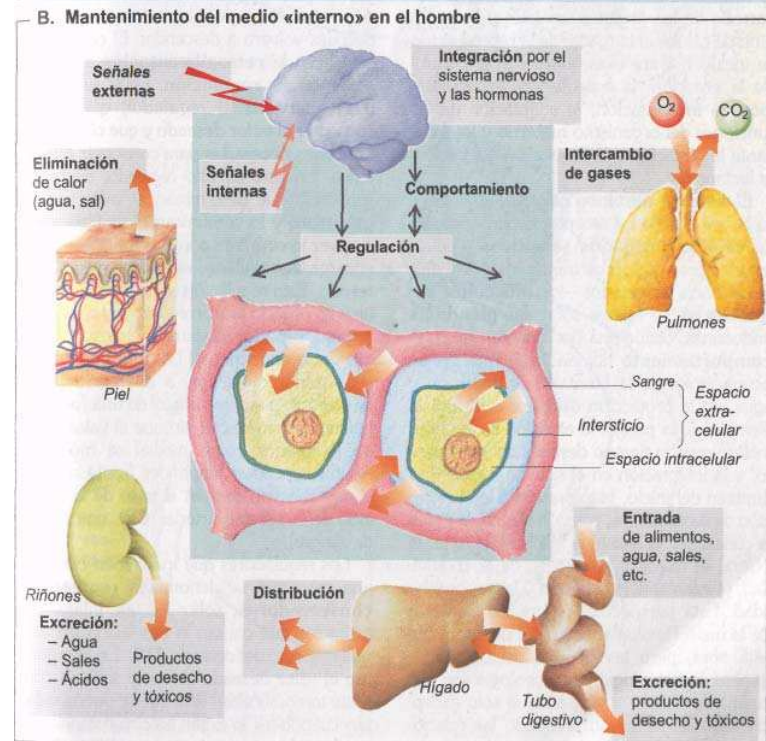
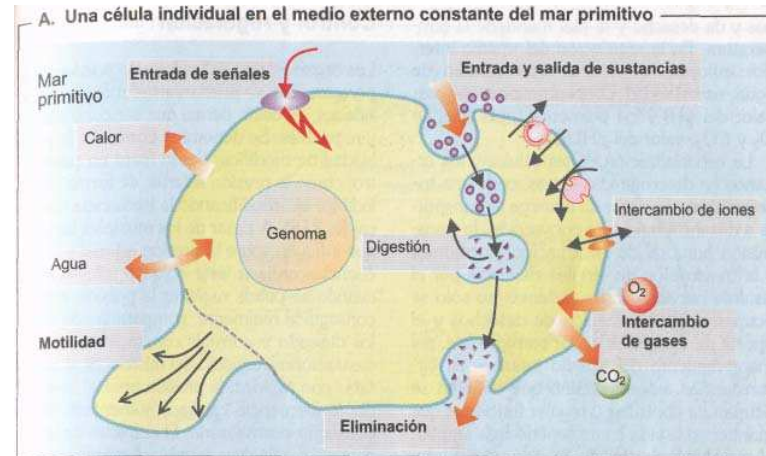


Tabla 1.1 Medios interno y externo

10

ñas y de desecho y la piel mantiene la temperatura. En la **regulación** del «medio interno» influyen los riñones (intercambio de agua, osmolaridad, concentraciones iónicas, valor del pH) y los pulmones (presiones de O_2 y CO_2 , valor del pH) (B).

La especialización de las células y los órganos en determinadas tareas exige una **integración**, de la que se encarga el transporte a distancia mediante convección, la transmisión humoral de información (hormonas) y la transmisión de señales eléctricas por el sistema nervioso. Estos sistemas no sólo se ocupan de la eliminación de desechos y el aporte de sustancias y, por consiguiente, del mantenimiento del «medio interno» en circunstancias extremas, sino que también se ocupan de controlar y regular funciones que mantienen la vida en un sentido más amplio, el **mantenimiento de la especie**. El desarrollo de los órganos sexuales y la aparición de células encargadas de la reproducción se incluyen entre ellas, junto con el control de la erección, la eyaculación, la fecundación, la implantación, la adaptación de las funciones del organismo materno y fetal durante la gestación y la regulación del parto y la lactancia.

El **sistema nervioso central**, que elabora las señales de los receptores periféricos de las **células y órganos sensitivos** y activa los efectores orgánicos transformados y dirigidos hacia el exterior -los **músculos esqueléticos**- e influye sobre las **glándulas endocrinas**, ocupa una posición central en el **comportamiento** humano y animal. No se ocupa «sólo» de la búsqueda de nutrición y agua, de la protección del calor o el frío, la elección de la pareja, la atención de los hijos incluso mucho tiempo después del nacimiento, y la integración en el sistema social, sino también del inicio, la expresión y la elaboración de sentimientos, como la alegría, la pena, la curiosidad, el deseo, la felicidad, la furia, la cólera, el miedo y la envidia, de la creatividad, el interés, la experiencia y la responsabilidad. Esta perspectiva supera las fronteras de la mera Fisiología, el ámbito de interés de esta obra, pero las ciencias del comportamiento, la Sociología y la Psicología son disciplinas próximas a ella, aunque sólo excepcionalmente se hayan analizado las relaciones entre las mismas.

Control y regulación

Los órganos especializados sólo pueden cooperar cuando se puedan armonizar sus necesidades, es decir, tienen que ser controlables y regulables. Se denomina **control** a la posibilidad de modificar desde fuera un parámetro, como la presión arterial, de forma calculada (p. ej., modificando la frecuencia cardíaca) (v. 218). A pesar de los múltiples factores que influyen sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca, este objetivo sólo se logra cuando se puede registrar la presión arterial conseguida realmente, compararla con el valor deseado y corregir con rapidez posibles desviaciones respecto del mismo. Si al levantarse con rapidez, la presión arterial desciende, la frecuencia cardíaca aumentará, hasta conseguir normalizarla. El aumento de la frecuencia cardíaca se terminará cuando la presión arterial recupere los valores normales después de volver a descender. El control de este tipo de **retroalimentación negativa** se denomina **regulación**. En la **regulación** (C1) interviene el **regulador**, que intenta conseguir el **valor deseado** y que controla las funciones necesarias para conseguir este objetivo. En este circuito regulador participan **sensores**, que determinan el valor real de parámetro y lo comunican al regulador, que a su vez lo compara con el valor deseado y si encarga de regularlo, si el valor real está a **terado**. Esta regulación se puede producir en un solo órgano (**autorregulación**) o desde un órgano superior (sistema nervioso central, glándulas endocrinas). Los componentes de un sistema regulador, a diferencia de los de control, pueden trabajar de una forma relativamente inexacta, sin que el valor deseado (al menos como media) se modifique. Además, pueden responder frente a alteraciones inesperadas [en el caso de la regulación de la presión arterial (C2), una pérdida de sangre].

Los reguladores que mantienen constantemente una magnitud se denominan **reguladores conservadores**, sobre los que influyen los estímulos que causan la desviación del valor real respecto del deseado (D2). En el organismo el valor deseado no suele ser una constante inmodificable, sino que se puede «adaptar» cuando así lo exigen las circunstancias. SM produce de este modo una **modificación de**

C. Circuito regulador

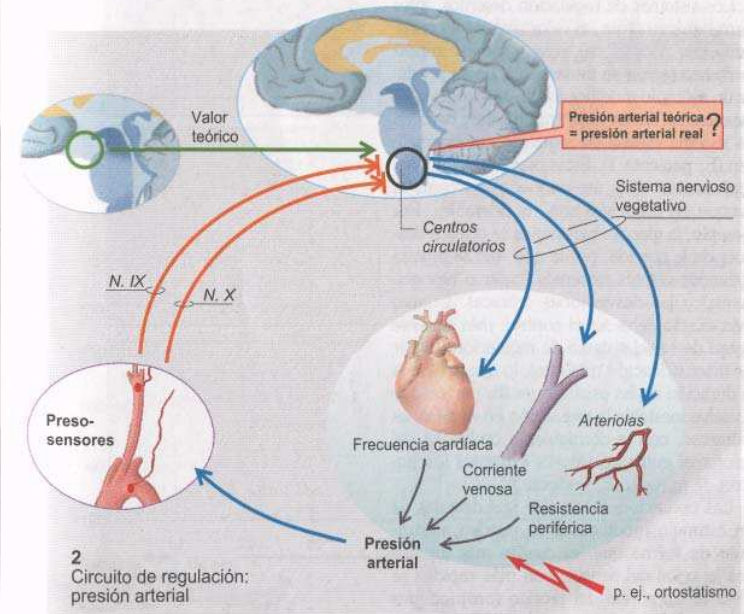
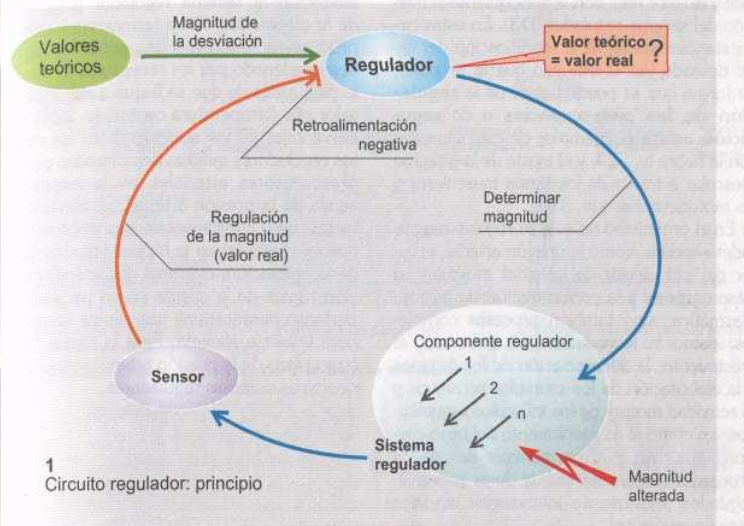


Tabla 1.2 Control y regulación I

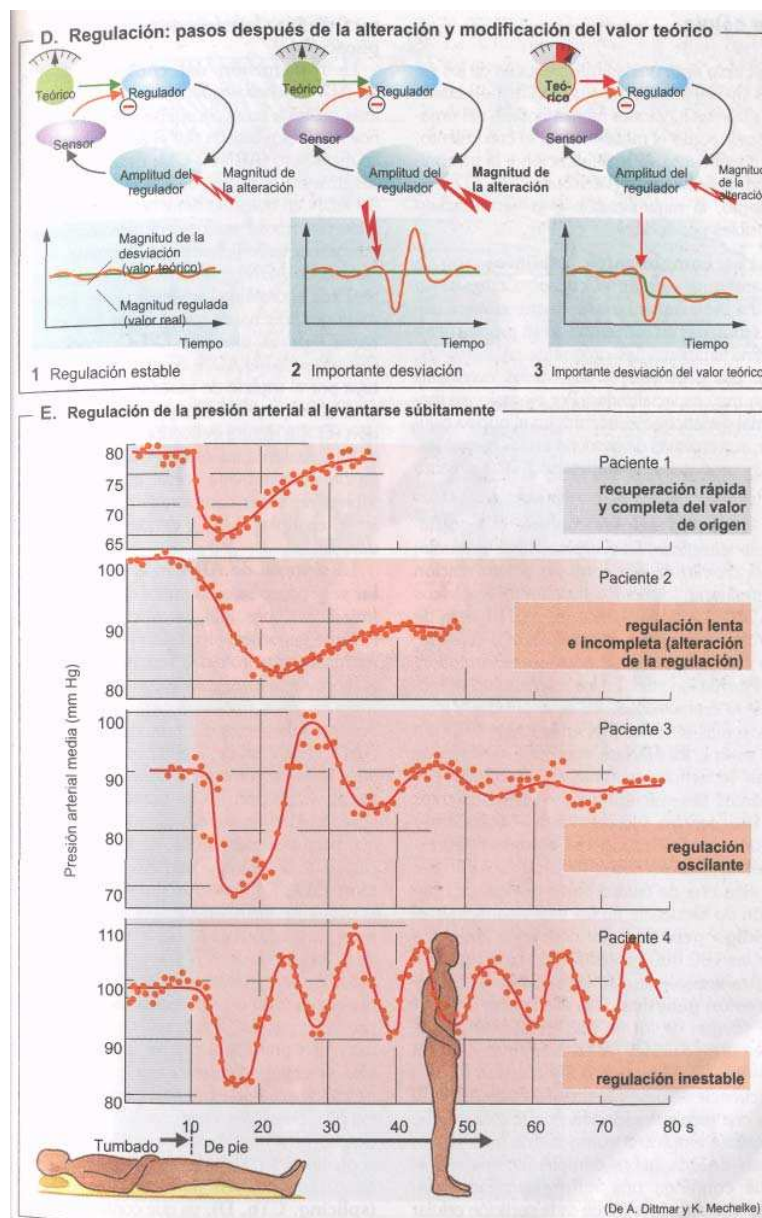
valor deseado, que altera la diferencia entre éste y el valor real, con la consiguiente activación del sistema regulador (D3). En estas circunstancias se regula la modificación del valor deseado (no el estímulo que la produjo), de forma que se puede hablar de la **regulación de las consecuencias o de regulación asistida**. Ejemplos de esta situación son la fiebre (v. 224) y el ajuste de la longitud muscular a través de los husos musculares y las motoneuronas y (v. 316).

En el organismo no sólo se regulan magnitudes sencillas, como la presión arterial, el valor del pH celular, la longitud muscular, el peso corporal y la concentración de glucosa plasmática, sino también procesos complejos, como la fecundación, el embarazo, el crecimiento, la diferenciación de los órganos y la elaboración de los estímulos sensitivos y la actividad motora de los músculos esqueléticos, así como el mantenimiento del peso corporal al correr y al permanecer de pie. El proceso de regulación puede durar sólo milisegundos (movimiento intencional) o varios años (crecimiento).

Los sistemas de regulación descritos antes permiten mantener un valor real medio constante con oscilaciones más o menos importantes en forma de ondas. Cuando se produce un estímulo modificador brusco, estas oscilaciones se hacen más importantes, pero en un sistema estable de regulación se normalizan (E, paciente 1). Estas oscilaciones suelen representar sólo un pequeño porcentaje, aunque en ocasiones son considerables. Por ejemplo, la glucosa plasmática se duplica después de la comida, por lo que sólo se intenta evitar los valores extremos (hiper o hipoglucemia) y las desviaciones crónicas. Cuanto más exacto deba ser el control, más sensible habrá de ser el sistema de regulación (*factor de intensificación* más alto), lo que prolonga la duración de las oscilaciones (E, paciente 3) y vuelve inestable la regulación en situaciones extremas, con la consiguiente oscilación del valor real entre los valores extremos (*oscilación de la regla*, E, paciente 4).

Las oscilaciones del valor real después de un estímulo modificador se pueden amortiguar de forma que: a) cuanto más intensa sea la señal del sensor, con más rapidez se aleja el valor real del teórico (*propiedades diferenciales del sensor*) (v. 312 y ss.), y

b) se informa de la probable magnitud de la alteración al sistema regulador (*magnitud de la alteración*). En la termorregulación se produce un fenómeno de contrarregulación desencadenado por los receptores de frío de la piel, antes de que se llegue a modificar el valor real (temperatura central) (v. 224). Las desventajas de los sensores D en los circuitos reguladores quedan demostradas por los presensores arteriales en la regulación aguda de la presión arterial: las elevaciones lentas, pero constantes de la presión arterial que se producen en la hipertensión escapa de la regulación, mientras que una disminución rápida de la misma en un paciente hipertenso desencadena una rápida respuesta para volver a elevarla. Para la regulación a largo plazo de la presión arterial son necesarios otros sistemas reguladores.



La célula

La célula es la unidad más pequeña de los seres vivos y ella (ninguna unidad menor) puede realizar las funciones fundamentales del organismo, como el metabolismo, el crecimiento, el movimiento, la multiplicación y la transmisión de la herencia (W. Roux, v. 4). El crecimiento, la multiplicación y la herencia son posibles por la *división celular*.

Los **componentes celulares** son la *membrana celular*, el *citósol* o *citoplasma* (50% del volumen) y las estructuras subcelulares incluidas en el mismo con su propia membrana limitante, las *organelas celulares* (A, B). Las organelas de las células eucariotas son muy especializadas. Por ejemplo, su material genético se concentra en el núcleo celular, sus enzimas de desecho en los lisosomas, y la producción oxidativa de ATP se realiza en las mitocondrias.

El **núcleo celular** contiene el jugo nuclear (cariolinfá), el cuerpo nuclear (núcleo) y la *cromatina* que contiene la información hereditaria, los ácidos *desoxirribonucleicos* (ADN). La doble hélice de ADN (hasta de 7 cm de longitud) está enrollada y plegada, de forma que contiene los cromosomas de 10 μm de longitud. En los hombres hay 46 pares de cromosomas, 22 autosomas y 2 cromosomas sexuales (XX en la mujer y XY en el varón). El ADN se compone también de una secuencia de moléculas con tres elementos (los *nucleótidos*), correspondientes a una pentosa (desoxirribosa), un fosfato y una base. Del azúcar del esqueleto azúcar-fosfato (desoxirribosa-fosfato-desoxirribosa) cuelga una de cuatro bases distintas. El patrón de secuencia de las bases constituye el **código genético** que determina cada una de las 100.000 proteínas diferentes que sintetiza una célula a lo largo de su vida (**expresión genética**). Las dos hebras de ADN se pliegan de forma que en la doble hélice siempre coinciden la base *adenina* (A) con *timina* (T) y *guanina* (G) y *citrosina* (C). La secuencia de bases de una hebra de ADN (E) es una «imagen especular» de la otra, lo que permite emplearla como matriz para la síntesis de una hebra complementaria nueva que contenga una información idéntica, algo que sucede antes de cada partición celular

para duplicar la información genética (**replicación**).

La **transmisión del código genético** del ADN nuclear (secuencia de bases) a la síntesis proteica en el citósol (secuencia de aminoácidos) es realizada por el ácido ribonucleico mensajero (ARNm, C1). Esta molécula se sintetiza en el núcleo celular y se diferencia; del ADN en que sólo tiene una hebra constituida por ribosa en lugar de desoxirribosa y contiene *uracilo* (U) en lugar de *timina*. En la cadena de ADN, cada aminoácido (glutamato, E) de la proteína codificada viene determinado por tres bases consecutivas (triplete de bases, en el ejemplo C-T-C; codogén). Cuando se lee el ADN, en el **ARNm** se sustituye por el triplete de bases complementaria (en el ejemplo, G-A-G), que constituye el *codón* (E). La lectura del codón en el ribosoma (C2) se realiza a través del **ARNt** (de transferencia) relativamente corto, que contiene a triplete de bases complementario del codón (en el ejemplo, C-U-C), denominado *anticodón* (E).

La **síntesis de ARN** en el **núcleo celular** se produce bajo el control de las *ARN-polimerasas* (tipos I-III), cuyo efecto sobre el ADN se encuentra bloqueado en condiciones normales por proteínas represoras. Cuando el represor se elimina (desrepresión) y los *factores de transcripción generales* se ligan a la denominada secuencia promotora del ADTi (TATA en el caso de la polimerasa II), se produce la fosforilación de la misma. Una vez activada, se produce en un punto determinado la separación de las dos hebras del ADN, lo que permite la lectura del código y la codificación de una cadena de ARNm (transcripción **C1a, D**). Este ARNm sintetizado por la polimerasa (ARN nuclear heterogéneo) tiene un «capuchón» en el extremo 5' y una cola de poliadeninas en el 3' (D) y «está empaquetado» en una envoltura de proteínas, de forma que da lugar a las partículas de ribonucleoproteína nucleares heterogéneas (PRNhr). Este ARN primario o pre-ARNm contiene no sólo secuencias de bases que codifican aminoácidos para las proteínas (*exones*), sino también otras que no intervienen en la codificación (*intrones*). Los intrones, que pueden contener desde 100 hasta 10.000 nucleótidos, son separados de la cadena de ARN (**splicing**, Clb, D), ya que contienen info*

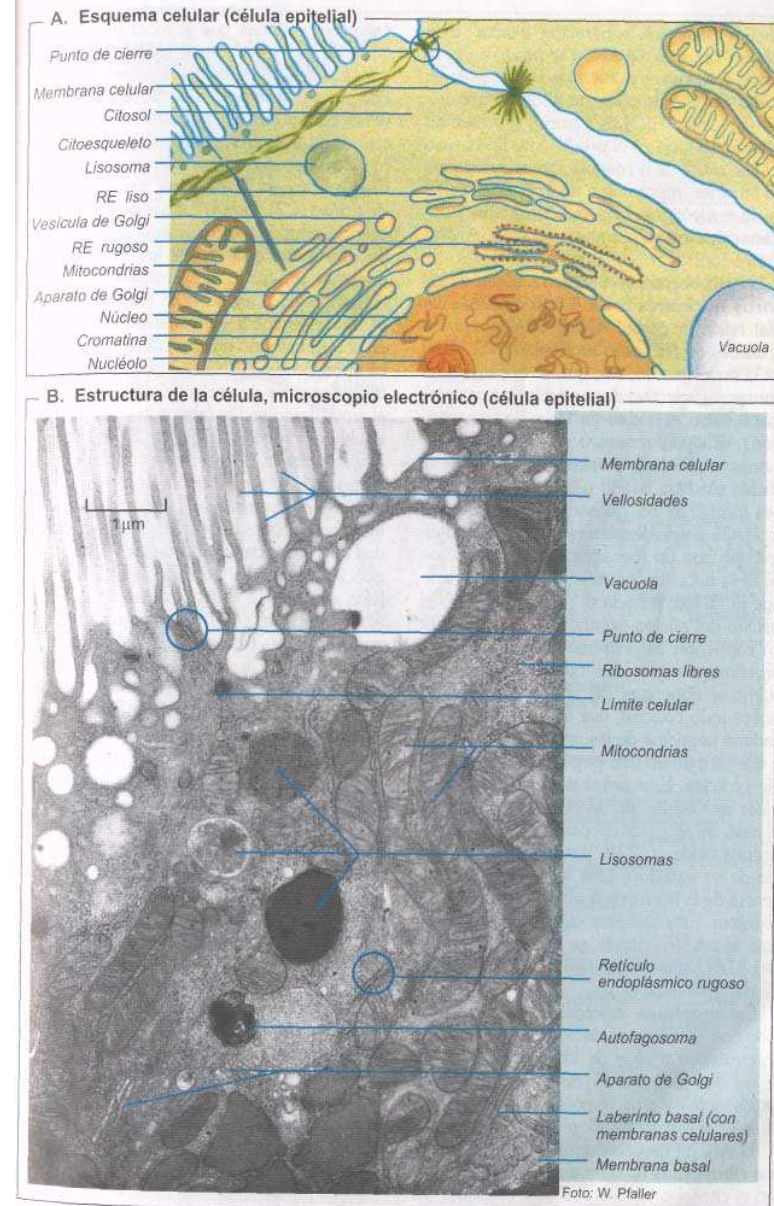


Tabla 1.4 La célula I

mación para una separación exacta. Este splicing depende del ATP y se produce por la acción conjunta de numerosas proteínas localizadas en un complejo de ribonucleoproteínas (*spliceosoma*). Los intrones representan la parte del león en el pre-ARNm. En el caso del factor VIII de la coagulación, que contiene 25 intrones, representan un 95% de la cadena de nucleótidos. Esta **modificación pos-transcripcional** permite alterar el ARNm (metilación).

El ARN abandona el núcleo a través de los **poros nucleares** (unos 4.000 por cada célula) hacia el citosol (Cie). Son complejos proteicos de alto peso molecular (125 MDa) en la envoltura nuclear, que se encargan del transporte selectivo de moléculas de gran tamaño hacia el núcleo (factores de transcripción, ARN-polimerasas o receptores de hormonas esteroideas citoplasmáticas), desde el núcleo (ARNm, ARNt) o en ambas direcciones (proteínas del ribosoma). Para que una molécula pueda desplazarse en una u otra dirección (con un mecanismo dependiente de ATP) se necesita una señal específica, que dirige la molécula hacia el poro. La salida del ARNm del núcleo depende de la *estructura en capuchón* del extremo 5', la entrada de proteínas al núcleo depende de una o dos secuencias concretas de pocos aminoácidos (sobre todo básicos), que forman parte de la cadena peptídica de las proteínas nucleares y que forman un lazo peptídico en la superficie proteica. Esta señal de *localización nuclear* está oculta por un chaperon (hsp90 en el caso del receptor citoplasmático de los glucocorticoides, v. 278, [hormona]) en ausencia de su ligando y sólo se muestra en presencia de la hormona que libera la hsp90 del receptor. Este receptor «activado» puede entrar al núcleo, donde se une a secuencias del ADN específicas y regula la transcripción de determinados genes.

La **envoltura nuclear** está compuesta por dos membranas de fosfolípidos, que se interrumpen a nivel de los poros nucleares. Estas dos membranas están estrechamente unidas y la externa se continúa con la membrana del **retículo endoplasmático** (RE) (F).

El ARNm que abandona el núcleo llega a los **ribosomas** (CI), que se localizan sueltos en el citosol o ligados a la cara citosólica del RE. Cada ribosoma está constituido por do-

cenas de proteínas, que se asocian con moléculas de ARN estructural [ARNr (ribosómico)]. Las dos unidades del ribosoma se transcriben en el **nucleolo** a partir de numerosos genes para el ARNr y salen del núcleo por separado a través de los poros. Su unión en forma de ribosoma constituye una «máquina» bioquímica para la **síntesis proteica (traducción)** (C2). Para la formación de cada secuencia peptídica es necesario un **ARNt** específico (para cada uno de los 21 aminoácidos que producen las proteínas), a cuyo extremo C-C-A (idéntico en todos los ARNt) se une el aminoácido inicial y que presenta en el otro extremo un anticodón, que reconoce el codón del ARNm (E) (el ribosoma con-1 tiene dos sitios de unión del ARNt, uno para el aminoácido recién fabricado y otro para el siguiente; no se muestra en E). La síntesis empieza con la lectura de un codón de inicio y termina con un codón de terminación. Después el ribosoma se divide en sus dos mitades y se separa del ARNm (C2). La velocidad de síntesis de un ribosoma es 10-20 aminoácidos/segundo. La cadena de ARNm es leída en distintos sitios por varios ribosomas al mismo tiempo (polirribosomas), de forma que la velocidad de síntesis de una proteína es más alta que la de su ARNm. Por ejemplo en la médula ósea se producen unas 5×10^1 copias de hemoglobina a razón de 574 aminoácidos/segundo.

El **retículo endoplasmático** (RE, C, F) desempeña un papel central en la síntesis proteica y lipídica de la célula y actúa como una reserva de Ca^{2+} intracelular (v. 17, A). Corresponde a un laberinto en forma de redes de canales ramificados y vesículas aplanadas, cuyos espacios internos (cisternas) están unidos entre sí y rodeados de una membrana, que representa hasta el 70% de la masa total de membrana celular. En la superficie externa de una parte del RE se localizan los ribosomas (**RE rugoso**), en los que se sintetizan las proteínas de la membrana (G) del RE, del aparato de Golgi, de los lisosomas, etc., así como las proteínas para exportación. Cuando se empieza a sintetizar una proteína (en el extremo aminoterminal) en los ribosomas (al principio libre) se origina una secuencia de señalización, a la que se liga una PR₉

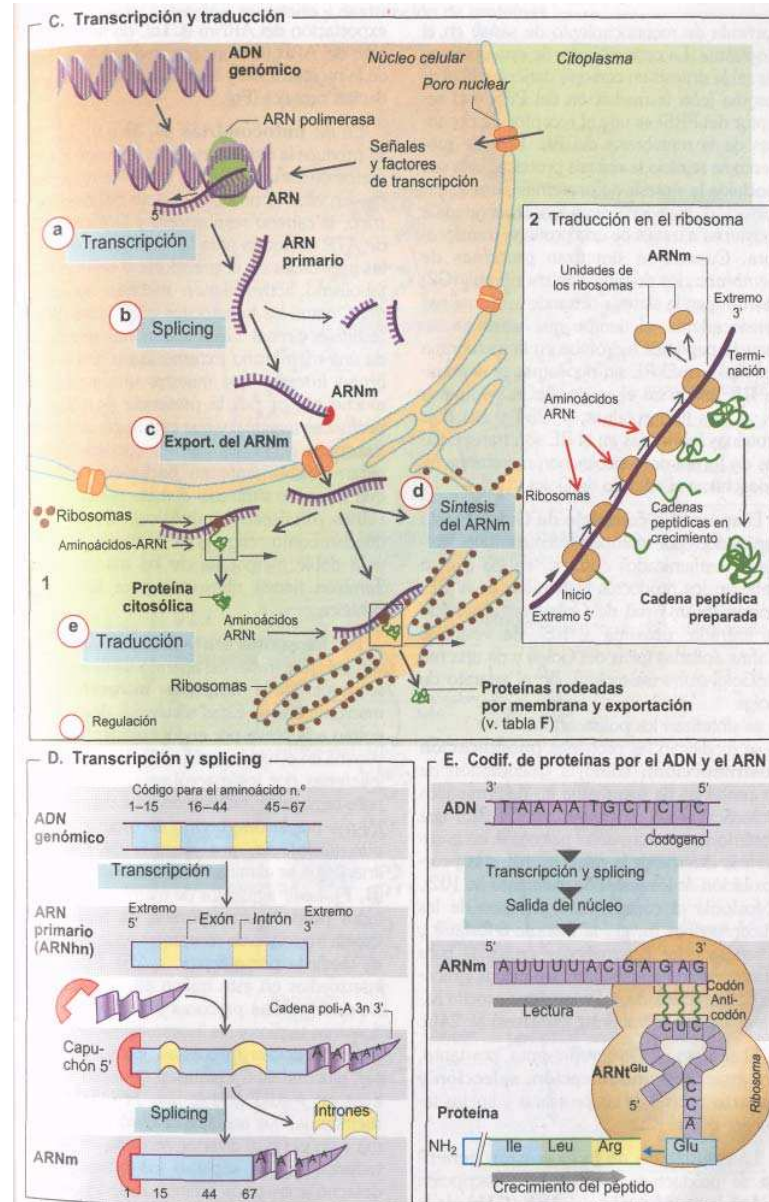


Tabla 1.5. La célula II

(partícula de reconocimiento de señal) en el citoplasma. La consecuencia de esta unión es que: a) la síntesis en curso se detiene y b) el ribosoma (con la mediación del PRS y el receptor del PRS) se une al receptor de ribosomas de la membrana del RE. En este momento se reinicia la síntesis proteica. Una vez concluida la síntesis de proteínas para la exportación, la cadena peptídica es secretada a la cisterna a través de una proteína translocadora. Cuando se sintetizan proteínas de membrana, los dominios de membrana (G2) interrumpen la síntesis cerrando las proteínas translocadoras, al tiempo que sitúan la secuencia peptídica hidrófoba en la membrana fosfolipídica. El RE sin ribosomas se denomina **RE liso** y en él se sintetizan los lípidos (p. ej., las lipoproteínas, v. 254 y ss.). Las proteínas fabricadas en el RE son transportadas en forma de vesículas con membrana (lípidos) hacia el aparato de Golgi.

El **aparato o complejo de Golgi** (F) está constituido por compartimientos funcionalmente comunicados entre sí, en los que se elaboran los productos elaborados en el RE. Consta de una red de Golgi-ds (superficie de entrada, próxima al RE), de vesículas planas apiladas (pilas del Golgi) y de una red de Golgi-trcsm (selección). En el aparato de Golgi:

* se sintetizan los polisacáridos.

» se modifican las proteínas (**modificación postraduccion**), como la glucosilación de las proteínas de membrana en determinados aminoácidos (ya se produce en el RE), que posteriormente forman el glucocálix en la superficie externa de la célula (v. 14), o la γ -carboxilación de los restos de glutamato (v. 102).

* fosforila el componente glucídico de las glucoproteínas (p. ej., la manosa-6-fosfato) y » «empaqueta» determinadas proteínas para su exportación en **vesículas secretoras** (granulos de secreción), cuyo contenido se **exocita** hacia el espacio extracelular (páncreas) (v. 246).

El aparato de Golgi representa, por tanto, una estación de **modificación, selección y reparto** central de las proteínas y lípidos fabricados en el RE.

La **regulación de la expresión genética** se produce a nivel de la transcripción (Cia), la modificación del ARN (Cib), de la

exportación del ARNm (Cie), de la eliminación del ARN (Cid), de la traducción (Cie), I de la modificación y selección (Ff) y la degradación proteica (Fg).

En las **mitocondrias** (A, B y v. 17, B) se produce la oxidación de los lípidos y los hidratos de carbono a CO_2 y H_2O empleando O_2 . En ellas se produce el **ciclo del ácido cítrico**, la **cadena respiratoria** y la **formación de ATP** necesaria para los mismos. Las células implicadas en el transporte y con un metabolismo activo tienen muchas mitocondrias, como los hepatocitos y los epitelios intestinales y renal. Las mitocondrias se rodean de una **membrana externa lisa** y una **membrana interna**, que muestra una superficie* mucho mayor por la presencia de pliegues* profundos (crestas) y que está implicada en el transporte (v. 17, B). Las mitocondrias se originan posiblemente en bacterias aerobias, que vivían en simbiosis con las células anaerobias (hipótesis simbiótica), de las que quedan como reliquias el ADN (bacteriano) y la doble membrana de las mitocondrias. También tienen ribosomas para la síntesis proteica.

Los **lisosomas** son vesículas (F), que derivan del RE a través del aparato de Golgi y que se ocupan de la «**limpieza intracelular**» de macromoléculas. Estas sustancias de desecho entran a la célula por endocitosis (como la albúmina en el túbulo renal, v. 158) o fagocitosis» (bacterias por los macrófagos, v. 94 y ss.), pero también se pueden originar dentro de la misma por la destrucción de organelas propias (autofagia, por ejemplo de mitocondrias), que se eliminan en los **autofagosomas**: (B, F). Los fragmentos de membrana endocitados pueden reincorporarse de nuevo a la misma (reciclado de receptores en la endocitosis mediada por receptor, v. 28). Estacione; intermedias en este tráfico de vesículas son los **endosomas precoces** y **tardíos**. En los endosomas tardíos y los lisosomas contienen hidrolasas ácidas (proteasas, nucleasas, lipasas, glucosidasas, fosfatases, que sólo son activas en medio ácido), una H^+ -ATPasa de membrana, que acidifica el interior del lisosoma a un pH 5, y diversas proteínas transportadoras, que a) separan los productos del desecho (entre otros, aminoácidos) del citoplasma y b) se ocupan de la entrada de H^+ para el

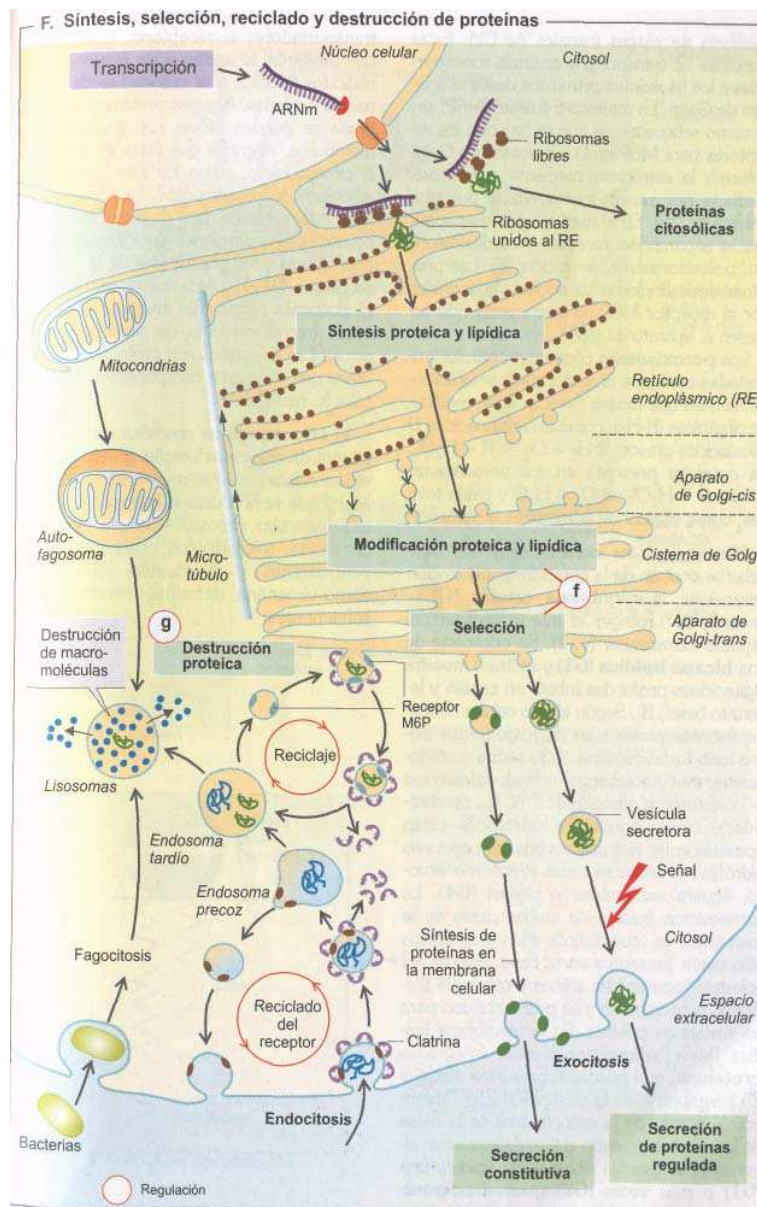


Tabla 1.6 La célula III



equilibrio de cargas (canales de Cl^-). Estas proteínas de transporte y enzimas son aportadas a los *lisosomas primarios* desde el aparato de Golgi. La manosa-6-fosfato (M6P) sirve como «etiqueta», ya que se liga con los receptores para M6P en la membrana de Golgi y forma la estructura mediante endocitosis mediada por receptores ayudada por una clatrina (v. 28). En el medio ácido las proteínas se separan del receptor y se desfosforilan; posteriormente, se recicla (F). Las proteínas desfosforiladas ya no son reconocidas por el receptor M6P, lo que impide que regresen al aparato de Golgi.

Los peroxisomas contienen enzimas (importadas mediante una secuencia señalizadora), con las que oxidan determinadas moléculas orgánicas (R-H_2), como los aminoácidos D y los ácidos grasos: $\text{R-H}_2 + \text{O}_2 \rightarrow \text{R} + \text{H}_2\text{O}_2$. La cata/asa presente en los peroxisomas convierte $2 \text{H}_2\text{O}_2$ en $\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$ y oxida toxinas, como el alcohol, entre otras.

Mientras que las membranas de las organelas se ocupan de la compartimentalización intracelular, la **membrana celular (G)** se encarga de proteger el interior celular del espacio extracelular (v. 2). Se compone de una **bicapa lipídica** (G1) y es lisa o muestra digitaciones profundas (ribete en cepillo y laberinto basal, B). Según el tipo celular contiene distintos porcentajes de *fosfolípidos* (so bre todo fosfatidilcolina, G3, serina y etano lamina, así como esfingomielina), *colesterinc* (= colesterol) y *g/ucolípidos* (p. ej., cerebro sidos), cuyas porciones hidrófobas estar opuestas entre sí, mientras que las porciones hidrófilas se orientan hacia el entorno acuoso, líquido extracelular o citosol (64). La composición lipídica de ambas capas de 1; membrana es muy distinta y los glucolípidos sólo están presentes en la capa externa. El colesterol aparece en ambas y reduce la fluidez de la membrana y su permeabilidad por las sustancias polares. En la membrana lipídica fluida bidimensional están integrada **proteínas**, que pueden representar desde < 25 (membrana de la mielina) al 75% (membrana interna de la mitocondria) de la masa de la membrana según el tipo de la misma; algunas atraviesan la doble capa lipídica un (G1) o más veces (G2) (*proteínas irán, membrana*) y actúan como canales iónico:

transportadores o receptores hormonales. Las proteínas se anclan a los restos de aminoácidos lipófilos o se colocan sobre proteínas ya ancladas. Algunas proteínas de membrana se pueden mover con libertad en la membrana, mientras que otras se anclan en el citoesqueleto, como los intercambiadores amónicos de los eritrocitos. La superficie celular está revestida por el *glucocálix*, compuesto por las porciones glucídicas de las glucoproteínas y los glucolípidos de la membrana celular (61,4) y de la *matriz extracelular*. El glucocálix permite las interacciones célula-célula (reconocimiento de superficie, entri otros). Las selectinas son proteínas de membrana que se unen a componentes del glucocálix (v. neutrófilos).

El citoesqueleto posibilita que la célula adopte diversas morfologías (p. ej., en la división celular), que se mueva (migración, cilios) y que se produzca el transporte intracelular (vesículas, mitosis). Contiene filamento de actina, microtúbulos originados en los centrosomas y filamentos intermedios como vimentina, desmina, queratina y neurofilamentos.

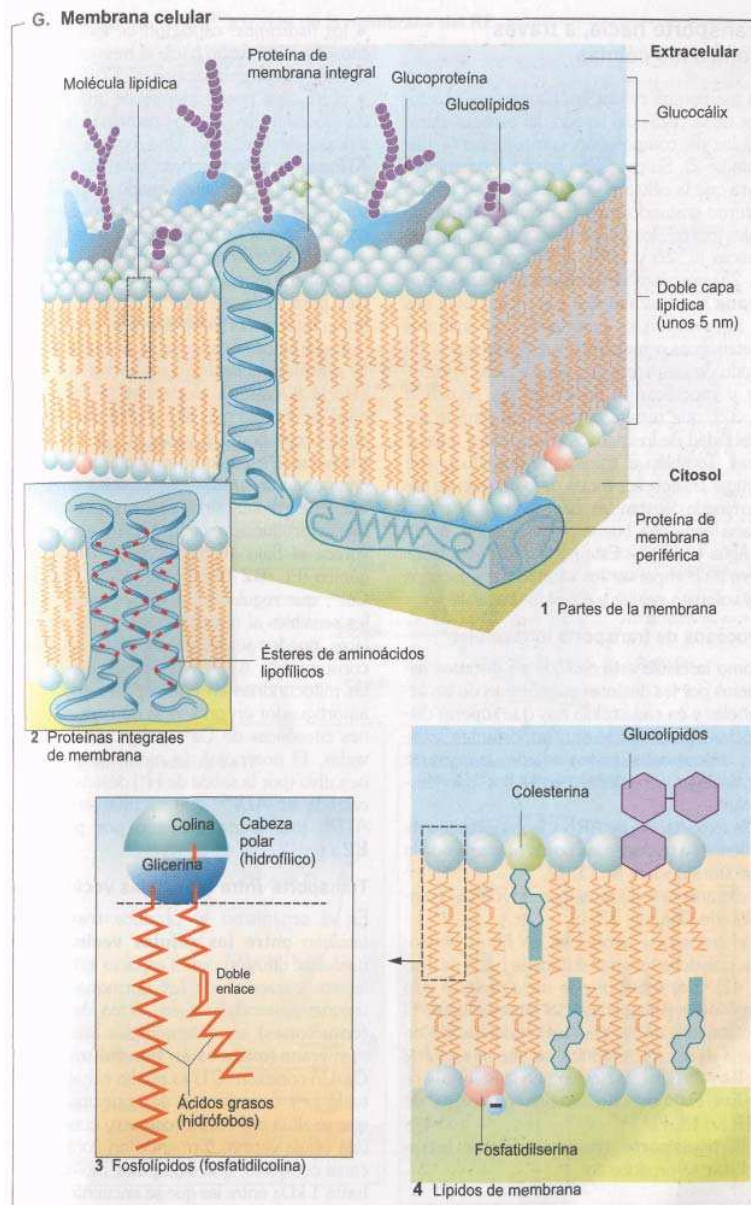


Tabla 1.7 La célula IV

Transporte hacia, a través y entre las células

La membrana celular lipófila protege al interior de la célula del líquido del espacio extracelular de composición completamente distinta (v. 2). Su presencia resulta fundamental para que la célula pueda mantener su *medio interno* gastando energía metabólica. Los canales (poros), los transportadores, las bombas iónicas (v. 26 y ss.) y el proceso de citosis (v. 28) permiten el **transporte transmembrana** de determinadas sustancias, bien sea la importación o exportación de sustratos metabólicos o metabolitos o el transporte dirigido de iones, con los que se puede producir y modificar el *potencial de la célula* (v. 32), que resulta fundamental para la excitabilidad de los nervios y las células musculares. También el transporte dirigido puede mitigar las consecuencias de la entrada de determinadas sustancias para las que la membrana tiene una buena permeabilidad, como el agua y el CO_2 . Este mecanismo regulador permite compensar los cambios no deseados del volumen celular y del pH intracelular.

Procesos de transporte intracelular

Como la célula está dividida en distintos espacios por las distintas membranas de las organelas y en cada célula hay que superar distancias intracelulares muy importantes, existen numerosos procesos de transporte intracelular específicos, entre los que destacan:

* la exportación de ARN y la importación de proteínas a través de los poros nucleares de la envoltura nuclear (v. 11, C),

» el transporte de proteínas del RER al *complejo de Golgi* (v. 13, F),

* el transporte axonal en las fibras nerviosas, que debe recorrer distancias hasta de 1 m (v. 42). Este transporte se suele producir a lo largo de los filamentos del citoesqueleto. El movimiento de las vesículas rodeadas de dineína de los microtúbulos en una dirección y de las rodeadas de kinesina en la contraria se realiza consumiendo energía en forma de ATP (v. 13, F).

El **transporte transmembrana intracelular** se produce en:

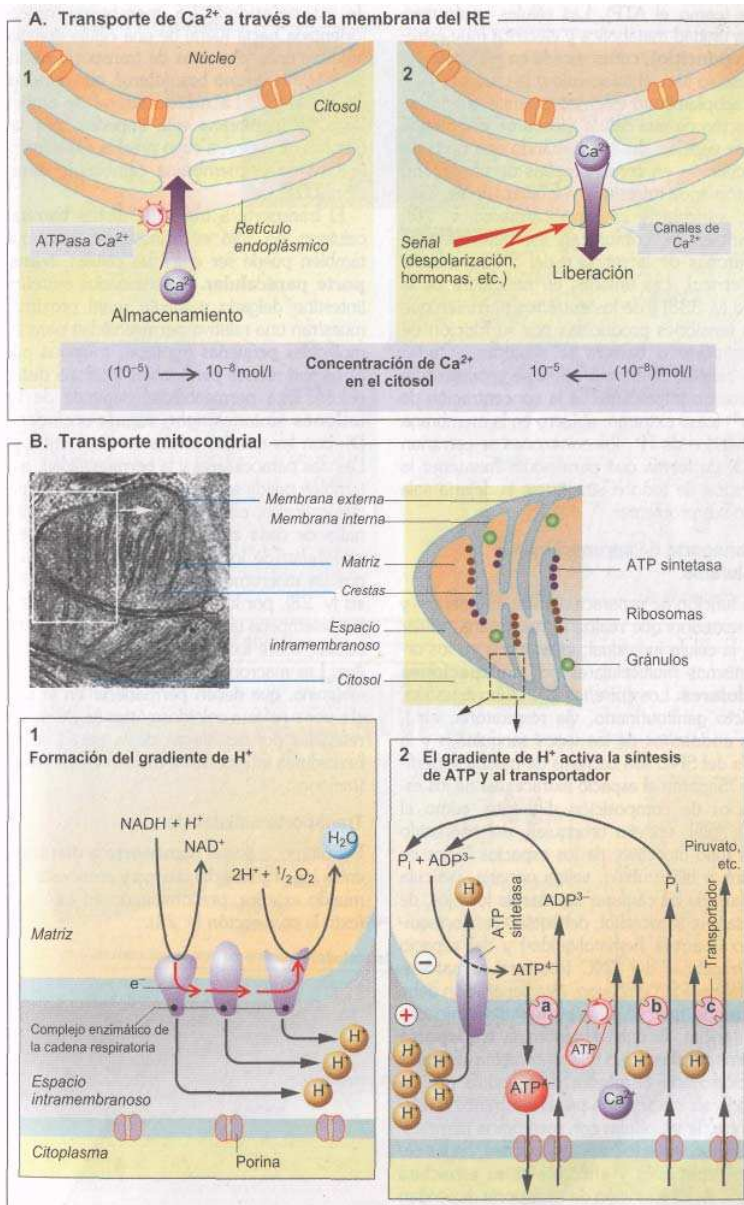
» los *lisosomas*: captación de iones H^+ del citosol y eliminación hacia el mismo de metabolitos, como aminoácidos (v. 12);

* el *RE*, que posee además de una proteína translocadora (v. 10) dos proteínas transportadoras de Ca^{2+} (A). Una bomba de Ca^{2+} ATPasa permite bombear este ion desde el citosol y este Ca^{2+} almacenado se puede volver a liberar hacia el mismo a través de un canal de Ca^{2+} en respuesta a una señal (v. 36);

* las mitocondrias, cuya membrana externa contiene grandes poros (porinas, permeables para moléculas <5 kDa) y cuya membrana interna contiene una gran densidad de transportadores específicos y enzimas (B). El complejo enzimático de la *cadena respiratoria* transporta electrones (e^-) desde un nivel de energía más alto a otro más bajo, a tiempo que bombea iones H^+ desde la matriz hacia el espacio intermembranoso (BI), generando un *gradiente H^+ -iones* en la írta triz. Este gradiente no sólo activa la ATP sintetasa (producción de ATP; B2), sino que favorece el flujo de piruvato- y fosfato inorgánico (Pr (B2 b,c y v. 28). Los iones de Ca^{2+} , que regulan las enzimas mitocondria les sensibles al mismo en las células musculares, pueden ser bombeados hacia la matriz consumiendo ATP (B2), lo que convierte a las mitocondrias en una especie de espacio amortiguador en presencia de concentraciones citosólicas de Ca^{2+} peligrosamente elevadas. El *potencial de membrana interna* $<$ negativo (por la salida de H^+) desencadena la entrada de ADP^{3-} , que se intercambia por ATP^{4-} (transporte mediado por potencial B2a y v. 22).

Transporte entre las células vecinas

En el organismo se produce **transporte** también **entre las células vecinas**, bien mediante difusión por el espacio extracelular (efecto paracrina de las hormonas) o por uniones intercelulares en determinadas áreas de la *membrana (uniones en hendidura o gap C)*. Un *conexón* (CI) es medio canal, constituido por 6 moléculas de *conexina* (C2) y que se sitúa enfrente con otro *conexón* de una célula vecina, formando en conjunto un canal completo, que deja pasar moléculas de hasta 1 kDa entre las que se encuentran iones (como el Ca^{2+}) y algunas sustancias orgánicas.



cas (como el ATP). Las células conforman una unidad metabólica y eléctrica muy estrecha (**sincitio**), como sucede en el epitelio, el músculo liso, el miocardio y la glía del SNC. El acoplamiento eléctrico permite que la excitación de una **célula muscular** se extienda a las vecinas, desencadenando una onda de excitación en zonas amplias de un órgano (estómago, intestino, vía biliar, útero, uréter, aurículas y cámaras cardíacas; v. 70). También se comunican así determinadas neuronas de la retina y del SNC (*sinopsis eléctrica*). Las uniones en hendidura de la **glía** (v. 338) y de los **epitelios** permiten que las tensiones producidas por su función de transporte o barrera se repartan a todas las células. Si en una célula se produjera un aumento importante de la concentración de Ca^{2+} (caso extremo: agujero en la membrana celular) o de H^+ , los conexones se cerrarían (C3) de forma que para poder mantener la función de todo el sincitio se la dejaría sola con sus problemas.

Transporte de agrupaciones celulares

La función de separación entre el «interior» y el «exterior» que realiza la membrana celular en la célula individual, es asumida en los organismos multicelulares por **agrupaciones celulares**. Los **epitelios** (piel, tubo digestivo, tracto genitourinario, vía respiratoria, etc.), los **endotelios** de los vasos sanguíneos y la **glía** del SNC son barreras de mucha superficie. Separan el espacio extracelular de los espacios de composición diferente, como el aire (piel, epitelio bronquial), del contenido del tubo digestivo, de los espacios llenos de orina y bilis (túbulo, vejiga urinaria, vesícula biliar), de las cámaras líquidas de los ojos, de la sangre (endotelio), del líquido cefalorraquídeo («barrera hematolíquida») y del espacio extracelular del SNC («barrera hematocéfálica»). Sin embargo, esta separación debe permitir que se transporten determinadas sustancias, lo que se denomina **transporte transcelular**, en el que se combina la importación hacia el interior de la célula por un lado y su exportación por el contrario. A diferencia de las células con membrana plasmática redondeada (células sanguíneas), en las células epiteliales y endoteliales su estructura (v. 9, A, B) y función de transporte dependen

de su **polaridad**. La membrana apical I (orientada hacia fuera) de una célula epitelial muestra unas proteínas de transporte distintas a la **membrana basotateral**, que mira hacia la sangre. La mezcla lateral de ambos tipos de membrana está impedida por las uniones de cierre, a cuyo nivel la capa fosfolípida de la membrana cambia de dirección (D2).

El transporte a través de dichas barreras celulares no sólo es transcelular, sino que también puede ser entre las células: **transporte paracelular**. Determinados **epitelios** (intestino delgado y túbulo renal proximal) muestran una relativa permeabilidad para las moléculas pequeñas («goteo»), mientras que otros son menos permeables (nefrona distal, colon). Esta permeabilidad depende de las **uniones** (uniones *tight*, *zónula occludens*; D), con las que las células se unen entre sí. Las vías paracelulares y la permeabilidad, que también puede ser específica para determinados cationes, constituyen elementos funcionales de cada epitelio concreto. La barrera **endotelial** de los vasos puede ser superada por las macromoléculas mediante *transcitosis* (v. 28), por lo que el transporte paracelular desempeña un papel fundamental en estas células, sobre todo en los endotelios fenestrados. Las macromoléculas amónicas, como la albúmina, que deben permanecer en la sangre por su efecto coloidosmótico (v. 208), son retenidas por las cargas de la pared de las hendiduras intercelular e incluso en las fenestraciones.

Transporte a distancia

Por último, existe el **transporte a distancia** entre los órganos del cuerpo y entre éste y el mundo exterior, predominando en este contexto la **conexión** (v. 24).

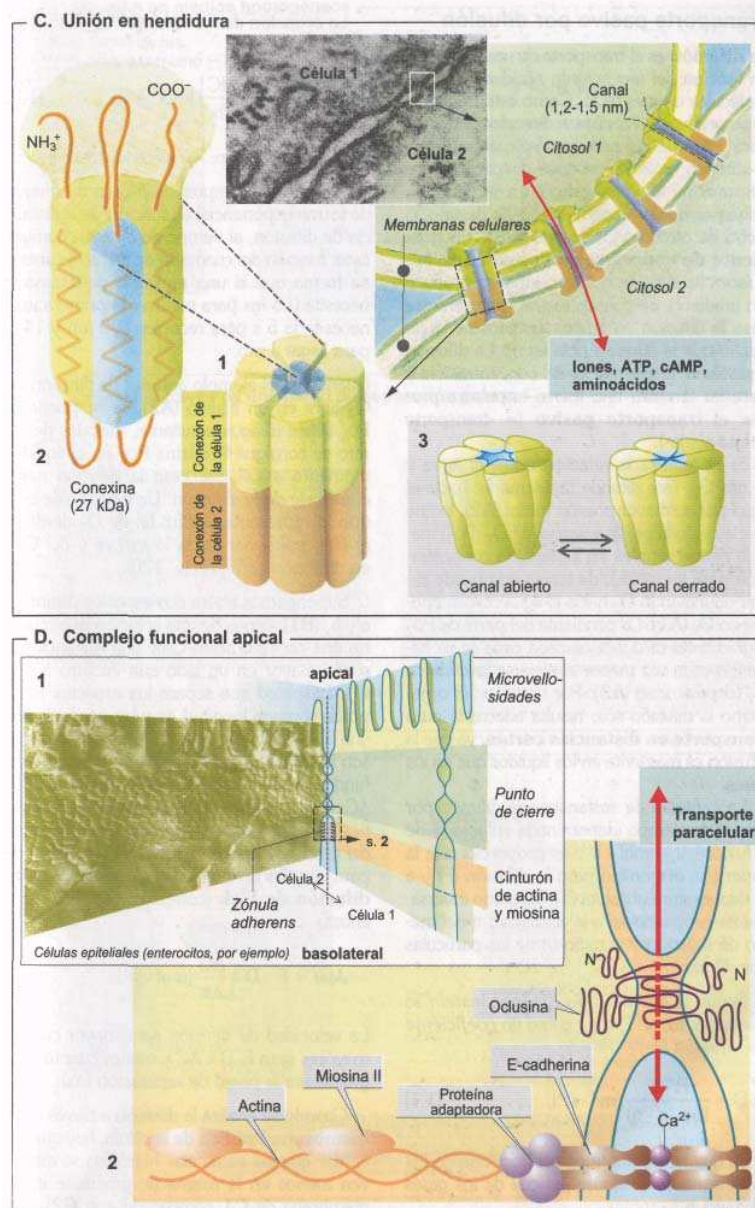


Tabla 1.9 Transporte II

Transporte pasivo por difusión

La difusión es el transporte de una sustancia en función del movimiento accidental de sus moléculas o iones (A1). Como este transporte se produce en todas las direcciones del espacio, la *difusión neta*, es decir, el transporte dirigido, sólo se produce cuando la concentración de la sustancia en el sitio de origen es mayor que en el sitio de destino, o dicho de otro modo, cuando existe un gradiente de concentración como fuerza impulsora (la difusión unidireccional se produce sin gradiente de concentración, pero en este caso la difusión en ambos sentidos es igual, por lo que la difusión neta es 0). La difusión equivale a la diferencia de concentración y necesita también una fuerza impulsora propia: el transporte pasivo (= «transporte cuesta abajo»).

Si se analiza la relación entre el agua y el gas O_2 , éste difunde rápidamente hacia el agua por su mayor presión inicial (A2), lo que va elevando la presión parcial de O_2 (P_{O_2} , medida que se emplea en lugar de la concentración para los gases), de forma que puede seguir difundiendo O_2 hacia el agua cercana pobre en O_2 (A1). La pendiente del perfil de P_{O_2} o gradientes dP_{O_2}/dx en cada capa se va haciendo cada vez menor al alejarse la onda de O_2 (exponencial) (A3). Por tanto, en el organismo la difusión sólo resulta adecuada para transporte en distancias cortas, ya que la difusión es más lenta en los líquidos que en los gases.

La cantidad de sustancia que difunde por unidad de tiempo (denominada *velocidad de difusión*), J_{diff} ($mol \cdot s^{-1}$) es proporcional a la superficie disponible para la difusión (F) y a la temperatura absoluta (T), así como inversamente proporcional a la viscosidad η del medio de solución y el radio (r) de las partículas que difunden.

Según la ecuación de Stokes-Einstein se pueden agrupar T , η y r como un *coeficiente*

$$D = \frac{R \cdot T}{(6\pi \cdot r \cdot \eta)} [m^2 \cdot s^{-1}], \quad [1.1]$$

en la que la constante de proporcionalidad R representa la constante general de los gases ($8,3144 K^{-1} \cdot mol^{-1}$).

de difusión D :

La ecuación de Pick (Adolf Pick, 1855) indica:

$$J_{diff} = F \cdot D \cdot \left(\frac{dC}{dx} \right) [mol \cdot s^{-1}]; \quad [1.2]$$

(C = concentración; x = distancia de difusión).

Como la fuerza impulsora dC/dx disminuye de forma exponencial en función de la distancia de difusión, el tiempo de difusión aumenta en función del cuadrado de dicha distancia, de forma que si una molécula determinada necesita 0,5 ms para recorrer la primera μm , necesitaría 5 s para recorrer 100 μm y 14 h para llegar 1 cm.

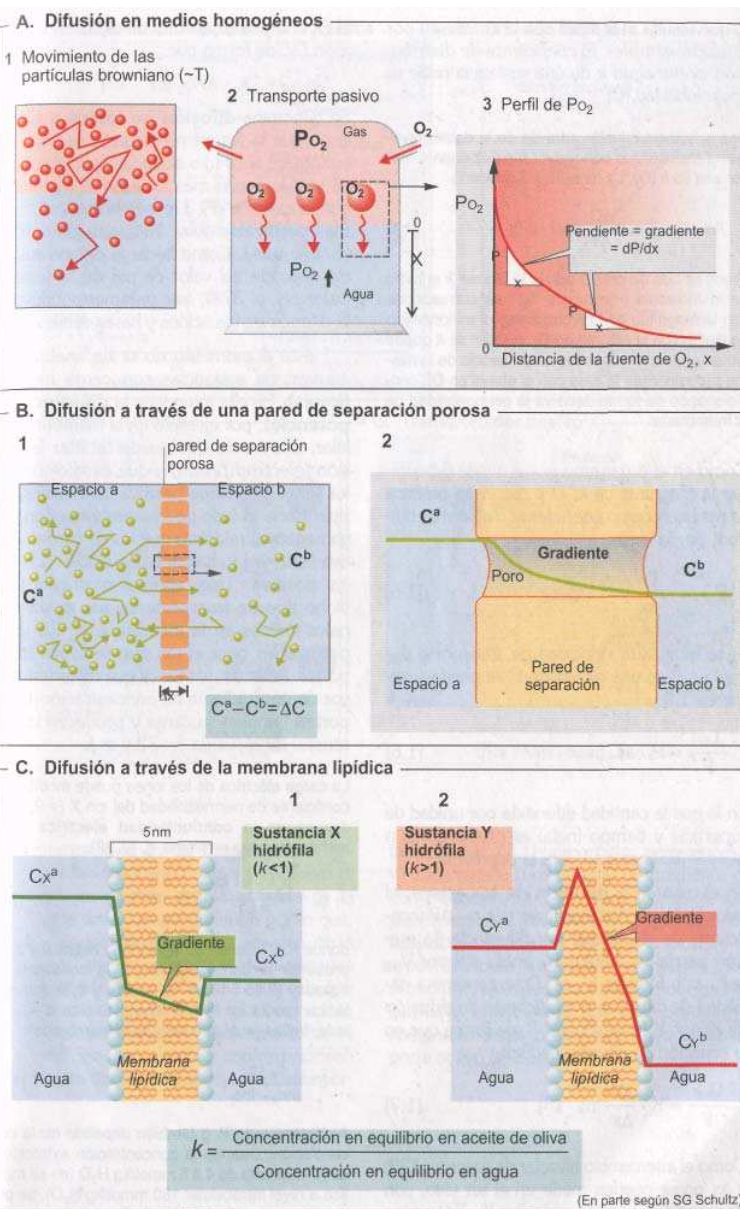
Cuando en el ejemplo anterior de difusión del O_2 libre en un líquido (A2), se mantiene la P_{O_2} sobre el agua constante, después de un rato se consigue la misma P_{O_2} en el líquido; momento en el que cesa la difusión neta: *equilibrio de la difusión*. Un ejemplo de este tipo lo representa la difusión de O_2 desde el alvéolo pulmonar hacia la sangre y del CO_2 en dirección contraria (v. 120).

Supongamos ahora dos espacios distintos, a y b, (B1), llenos de una solución que muestra una concentración C de una sustancia disuelta mayor en un lado que en otro ($C^a > C^b$). La pared que separa los espacios tiene poros con una longitud Δx y los poros tienen una superficie conjunta F . Como los poros son permeables para dicha sustancia, ésta difundirá desde a hacia b, por lo que $C^a - C^b = \Delta C$, la fuerza impulsora. Si tenemos en cuenta sólo los dos espacios a y b (y nos olvidamos del gradiente dC/dx descrito a nivel del poro para simplificar el estudio), la ecuación de difusión de Fick (comparar con 1.2) sería ahora:

$$J_{diff} = F \cdot D \cdot \frac{\Delta C}{\Delta x} [mol \cdot s^{-1}]. \quad [1.3]$$

La velocidad de difusión será mayor cuanto I mayores sean F , D y ΔC y menor cuanto más I gruesa sea la pared de separación (Δx).

Cuando se analiza la difusión a través de la membrana lipídica de la célula, hay que recordar que las sustancias hidrófilas se disuelven menos en la misma (v. gradiente intra-J membrana de C1 comparado con C2), por]



lo que resulta más difícil que la atraviesen por difusión «simple». El coeficiente de distribución aceite-agua k de una sustancia mide su liposolubilidad (C).

Una sustancia difunde a través de la doble membrana fosfolipídica con mayor rapidez cuanto mayor sea su k (D). La fórmula 1.3 quedaría

$$J_{\text{diff}} = k \cdot F \cdot D \cdot \frac{\Delta C}{\Delta x} \quad [\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}] \quad [1.4]$$

Mientras que en presencia de la misma k el radio de la molécula r (compare 1.1) se corresponde con la magnitud de D (compárese el malonámico de dietilo con la etilurea en D), el valor de k puede variar en muchas decenas en presencia de la misma r (compárese la urea con el etanol en D), condicionando de forma decisiva la permeabilidad de la membrana.

Como en el organismo no se puede determinar la magnitud de k , D y Δx , en la práctica se resumen como *coeficiente de permeabilidad*, por lo que:

$$P = k \cdot \frac{D}{\Delta x} \quad [\text{m} \cdot \text{s}^{-1}] \quad [1.5]$$

Si se analiza la velocidad de transporte J_{diff} ($\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$) en una superficie F , se puede sustituir en 1.4 y:

$$\frac{J_{\text{diff}}}{F} = P \cdot \Delta C \quad [\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}] \quad [1.6]$$

En la que la cantidad difundida por unidad de superficie y tiempo (neta) es proporcional a ΔC y P (E, línea azul para la pendiente P).

En el caso de la **difusión de los gases**, el valor DC de 1.4 se sustituye por $\alpha \cdot \Delta P$ (coeficiente de solubilidad por diferencia de presión parcial; v. 126) y J_{diff} [$\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$] por V_{diff} [$\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$]. El valor $k \cdot a \cdot D$ se denomina «facilidad de difusión» o *coeficiente de difusión de Krogh* K [$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$], de forma que en la ecuación de difusión de Fick:

$$\frac{V_{\text{diff}}}{F} = K \cdot \frac{\Delta P}{\Delta x} \quad [\text{m} \cdot \text{s}^{-1}] \quad [1.7]$$

Como el intercambio alveolar de gases (v. 120) y Δx no se pueden medir en el ser vivo, con frecuencia se considera el valor $K \cdot F/\Delta x$ para

el O_2 como la capacidad de *difusión* del pulmón D_L , de forma que:

$$\dot{V}O_{2\text{diff}} = D_L \cdot \Delta PO_2 \quad [\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}] \quad [1.8]$$

Se denomina *difusión no iónica* a aquella en la que la forma no cargada de una base (amoníaco = NH_3) o ácido (ácido fórmico) *di*bil atraviesa con más facilidad la membrana que la cargada (F). La membrana es much más permeable para NH_3 que para NH_4^+ (v. 176 y ss.). Como la carga de una sustancia depende del valor de pH de la solución (valor pK , v. 378), este parámetro influye en la difusión de los ácidos y bases débiles.

Hasta el momento no se ha analizado difusión de sustancias con carga eléctrica (iones). En ella interviene la diferencia de potencial, por ejemplo en la membrana celular, una fuerza que puede facilitar la difusión (*electrodifusión*) y que condiciona que los iones con carga positiva (cationes) se crijan hacia el lado de la membrana con carga negativa, mientras que los de carga negativa (aniones) lo hagan hacia el lado con carga positiva. Una condición previa para dicho tipo de transporte es que existan canales iónicos en la membrana (v. 32 y ss permeables para el ion que se desee transportar. Además, los iones que difunden a favor de un gradiente de concentración transportan también su carga y producen un *potencial de difusión* (v. 32 y ss.).

La carga eléctrica de los iones puede modificar el coeficiente de permeabilidad del ion X ($= P_x$) condicionando la **conductividad** eléctrica de la membrana para el mismo, g_x (v. 32):

$$g_x = \frac{P_x \cdot z_x^2 \cdot F^2}{R \cdot T} \cdot \bar{c}_x \quad [\text{S} \cdot \text{m}^{-2}] \quad [1.9]$$

donde R/T tienen su significado habitual y z_x representa la carga del ion, F la constante de Faraday ($9,65 \cdot 10^4 \text{ A} \cdot \text{s} \cdot \text{mol}^{-1}$) y $\bar{c}_x$ la actividad iónica media en la membrana (índice $d = a$ al lado; índice $j = a$ al otro lado de la membrana):

$$\bar{c}_d = \frac{c_d \cdot c_j}{\ln c_d - \ln c_j} \quad [1.10]$$

A diferencia de P , g también *depende de la concentración*. Cuando la concentración extracelular de K^+ aumenta de 4 a 8 mmol/kg H_2O (no se modifica a nivel intracelular 160 mmol/kg H_2O), se produce un aumento del 20% de c y de g .

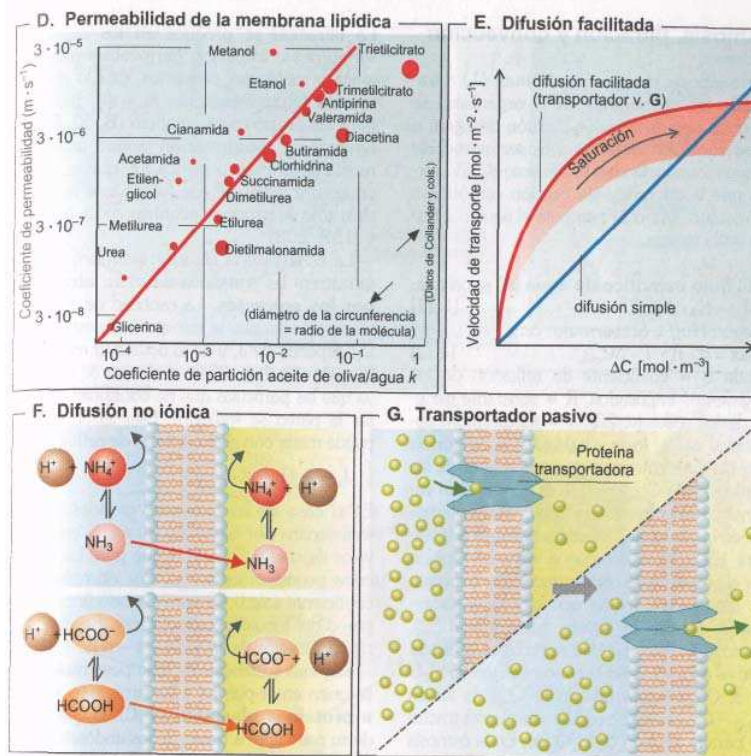


Tabla 1.11 Difusión II

Como la mayoría de las sustancias con importancia biológica son polares y lipófilas (k pequeña), su difusión simple a través de la membrana sería demasiado lenta, por lo que, además de los canales locales, existen otras proteínas de membrana, denominadas transportadoras, que ligan la molécula que deben transportar (p. ej., la glucosa) en un lado de la membrana y la vuelven a soltar al otro lado (tras un cambio conformacional) (G). En este tipo de transporte con transpor-

tador (p. ej., GLU-uniportador para glucosa, v. 158) resulta fundamental un gradiente de concentración, igual que para la difusión simple (*transporte pasivo*), por lo que esta «difusión facilitada» se puede saturar (E) y es *específica* para sustancias parecidas a nivel estructural, que pueden inhibirse *competitivamente* entre ellas. Los transportadores comparten estas propiedades con el transporte activo (v. 26).

Osmosis, filtración y convección

El *transporte de agua* o *volumen* (J_V) a través de las membranas en el organismo se produce por osmosis (= difusión de agua) o *filtración*. La membrana debe ser permeable al agua (conductividad hidráulica, K_f), de forma que la diferencia de presión osmótica o hidrostática ($\Delta\pi$ o ΔP) empuja el líquido a través de la misma.

El **flujo osmótico de agua** (A) se calcula:

$$\dot{v}_v = K_f \cdot \Delta\pi \quad [1.11]$$

y según *Ho//* y *Stavermann* $\Delta\pi$:

$$\Delta\pi = \sigma \cdot K_f \cdot T \cdot \Delta\tilde{v}_{\text{osm}} \quad [1.12]$$

dónde σ = coeficiente de reflexión de los fragmentos implicados, R = constante general de los gases (v. 20), T = temperatura absoluta y AC_{osm} ($\text{osm} \cdot \text{UgH}_2\text{O}^{-1}$) = diferencia entre la concentración mayor y menor de las partículas (A: $Q_{\text{osm}} - C_{i-\text{osm}}$). AC_{osm} tiene un valor negativo como fuerza tractora en la osmosis, de forma que J_v puede ser negativa (compare 1.11). El flujo de agua viene controlado por el gradiente de concentración de la sustancia disuelta, de forma que la concentración mayor «chupa» el líquido hacia ella (Q_{osm}). Como el medio en el que se produce la disolución es el H_2O , al ser la concentración de H_2O en a, Q_{osm} , mayor que en b, Q_{osm} , la fuerza $Q_{i-\text{O}} \sim C_{i-\text{O}}$ se comporta como «fuerza tractora» para la difusión de H_2O (A). En la osmosis también resulta fundamental que $\sigma > 0$, es decir, que la permeabilidad para las partículas sea menor que para el agua.

La membrana celular dispone además de canales de agua para que ésta pueda permear (acuaporinas). Una célula principal túbulo renal contiene 10^7 canales de este tipo, correspondientes a acuaporinas de tipo 2 en la porción luminal de la membrana (generalmente) y de tipos 3 y 4 en la membrana basolateral (¿permanentes?). La permeabilidad de este epitelio (A derecha) se controla mediante la formación y destrucción de acuaporina 2, que se almacena en la membrana de las vesículas intracelulares. En presencia de ADH (receptores V_2 , cAMP; v. 274) aparece en minutos en la porción luminal de la membrana, aumentando la permeabilidad ($1,5 \cdot 10^{-11} \text{ l} \cdot \text{s}^{-1}$ por canal).

Para la filtración (B):

$$\dot{v}_v = K_f \cdot \Delta P \quad [1.13]$$

La filtración se produce en los *capilares sanguíneos*; éstos son permeables para iones y moléculas pequeños, por lo que se pueden filtrar libremente ($\sigma = 0$), pero no para las proteínas plasmáticas (B, X). La diferencia de concentración genera una diferencia de presión oncótica $\Delta\pi$, que se dirige en contra de la ΔP , de forma que la filtración sólo se produce mientras $\Delta P > \Delta\pi$ (B v. 152, 208).

La osmosis y la filtración permiten que S «arrastran» las sustancias disueltas: atracción por los solventes. La cantidad de una sustancia disuelta que se transporta de este modo (J_x) depende de J_v y de la *actividad media* d la sustancia O_x (v. 376) en el lugar de entrada; ya que las partículas que no consiguen atravesar la pared se «reflejan». Este fenómeno i puede medir con el *coeficiente de reflexión* σ

$$J_x = J_{11}(1-\sigma)QJm_0 \cdot S^{-1} \quad [1.1']$$

En el caso de las moléculas grandes que «reflejarían» por completo (p. ej., X en B), σ es 1, mientras que para las moléculas pequeñas es $\sigma < 1$. Por ejemplo, el coeficiente vale 0,68 para el ácido úrico en la pared del túbulo proximal renal. Se denomina *coeficiente de cribado* a $1 - \sigma$ (v. 154).

Algunas sustancias de bajo peso molecular se unen en el plasma a las proteínas: unió a proteínas plasmáticas (C), lo que impide su paso libre a través de los endotelios o (filtro glomerular (v. 154 y ss.). Si la fracción de filtración glomerular fuera del 20%, se produciría una filtración del 20% de una sustancia que lo hiciera con libertad, pero si $e < 1$, tuviera ligada 9/10 a las proteínas del plasma, sólo se filtraría un 2%.

Cuando las sustancias se deben transportar grandes distancias, como en la sangre la vía urinaria, éstas son «arrastradas» como un tronco en la corriente de un río: transporte por convección. La cantidad de sustancia transportada por unidad de tiempo (J_{conv}) depende del volumen de flujo/tiempo (J_v en $\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$) y de la concentración de la misma (C en $\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$)

$$J_{\text{conv}} = J_v \cdot C \quad [\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}] \quad [1.1]$$

Los gases también se transportan por convección en la vía respiratoria; también se habla de convección para el transporte de calor en la sangre y la eliminación del mismo en forma de aire caliente (v. 222).

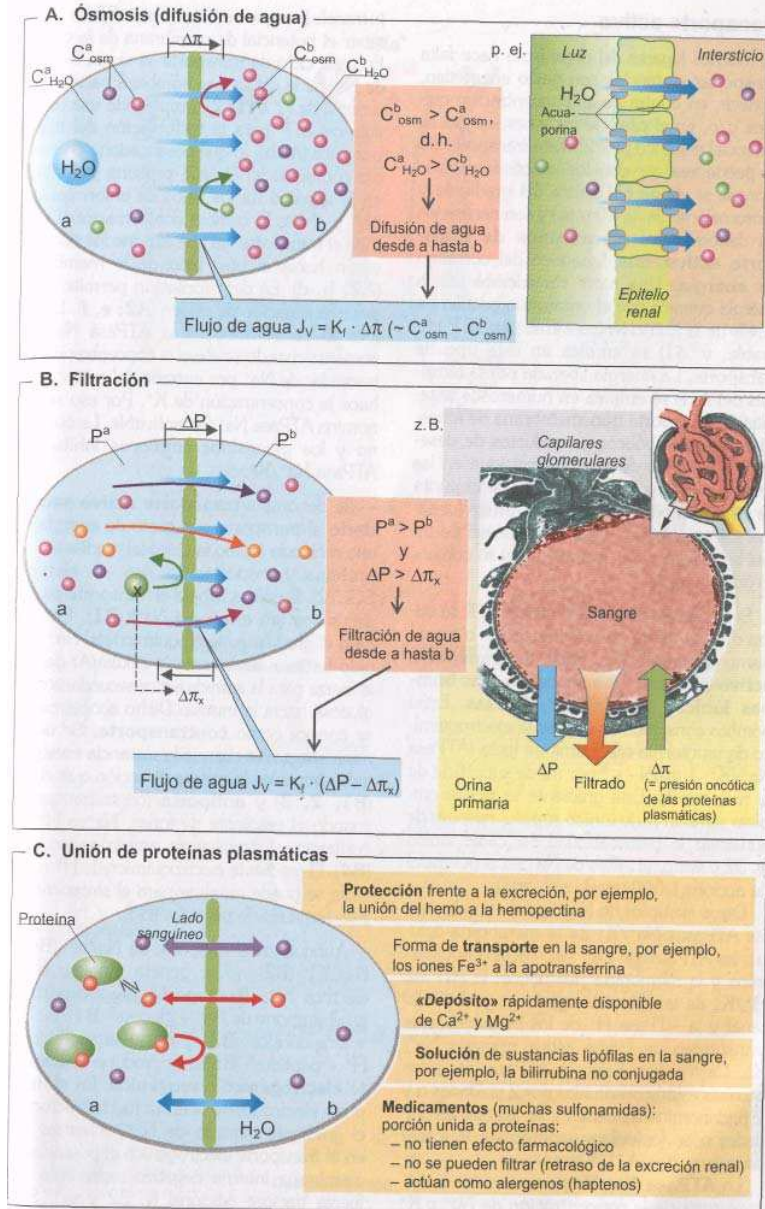


Tabla 1.12 Ósmosis, filtración y convección

Transporte activo

En muchos lugares del organismo hace falta transportar sustancias con gasto energético, es decir, en contra de su concentración química y/o, en el caso de los iones, contra su potencial eléctrico (v. 22). Este transporte no se puede realizar con los procesos pasivos (porque se dirige en contra del gradiente y consume energía, v. 20 y ss.) y son necesarios los denominados mecanismos de transporte activo, que dependen del consumo de **energía**. Una parte considerable de la energía química que el organismo adquiere a través de la nutrición (convertida en ATP utilizable, v. 41) se emplea en este tipo de transporte. La energía liberada por la hidrólisis del ATP se emplea en numerosos sistemas de transporte transmembrana de iones, sustratos metabólicos y productos de desecho. Este gasto de energía consigue en las células y las organelas orden desde el punto de vista termodinámico, lo que resulta fundamental para la vida y función normal de todas las células y del organismo en su conjunto (v. 38 y ss.).

Si la energía de la hidrólisis del ATP se utiliza *directamente* para el transporte o mecanismo de «bomba» se habla de transporte activo primario y se denomina a las **bombas iónicas** de este tipo **ATPasas**. Estas bombas consiguen un gradiente electroquímico de una forma relativamente lenta (ATPasa NaYK⁺: 1 μmol · s⁻¹ por m² de superficie de la membrana). Este gradiente se puede emplear para un *flujo iónico rápido*, después de aumentar la permeabilidad del canal iónico (v. 32 y ss.; p. ej., flujo de Na⁺ en el potencial de acción: 1.000 μmol · s⁻¹ · m⁻²).

Otros ejemplos de este tipo de bomba son las ATPasas NaVK⁺ de la membrana celular, las ATPasas de Ca²⁺ del retículo endoplásmico y la membrana plasmática, la ATPasa H⁺/K⁺ de las glándulas gástricas y el túbulo renal y la ATPasa H⁺ de los lisosomas, que transportan de forma activa primaria Na⁺, K⁺, Ca²⁺ o H⁺. Salvo la ATPasa H⁺, estas bombas están constituidas por 2 unidades α y 2 β (denominadas clase P), en las que las unidades α se fosforilan y conforman el «canal de transporte» (A1).

La ATPasa Na⁺TK⁺ se encarga de la homeostasis de la concentración de Na⁺ y K⁺

intracelular, que resulta esencial para mantener el potencial de membrana de la célula. En cada ciclo de transporte se sacan 3 iones de Na⁺ de la célula y se bombean hacia su interior 2 de K⁺ (A1, 2), empleando una molécula de ATP para la fosforilación del transportador (A2b), lo que desencadena un cambio conformacional de la proteína y cambio en la afinidad de los sitios de unión para M Na⁺ y el K⁺. El cambio conformacional permite el transporte, ya que expone los sitios de unión hacia el otro lado de la membrana (A2, b, d). La defosforilación permite reoperar la situación de origen (A2; e, f). La velocidad de bombeo de la ATPasa Na⁺/K⁺ aumenta cuando se eleva la concentración intracelular de Na⁺ por entrada del mismo o lo hace la concentración de K⁺. Por eso se denomina ATPasa NaVK⁺ *activable*. La ouabaina y los glucósidos cardíacos inhiben la ATPasa Na⁺/K⁺.

Se denomina transporte activo **secundario** al transporte con gasto de energía de una molécula (como la glucosa) mediante un proteína transportadora (en el ejemplo SGLT2), al que se acopla el transporte pasivo de un ion (en este caso Na⁺) (B1). En este caso el gradiente electroquímico del Na⁺ dirigido hacia el interior de la célula (A) genera la fuerza para la entrada activa secundaria de 1 glucosa hacia la misma. Dicho acoplamiento se conoce como **contranporte**. Se denomina **simporte** cuando la sustancia transportada circula en la misma dirección que el ion (B1, 2, 3) y **antiporte** (contratransporte) cuando el gradiente de iones, Na⁺ o H⁺, es contrario al transporte activo secundario (B4). El gradiente electroquímico de H⁺ resultante se puede emplear para el simporte o el antiporte de péptidos (B5).

Aunque en el antiporte de Na/H⁺ (B4) y NaVCl⁻ (B2) no se genera ninguna carga eléctrica neta (transporte electroneutro) en el simporte de Na⁺ + glucosa (B1), de Na⁺ + aminoácidos (B3), 2 Na⁺ + aminoácidos H⁺ + péptidos (B5) sí se produce: **transporte electrogénico o reogénico**. En el transporte electroneutro la única fuerza tractora es el gradiente químico de Na⁺, mientras **en el transporte electrogénico el potencial de membrana interna negativo representa una fuerza tractora adicional** (v. 32 y ss.). Si

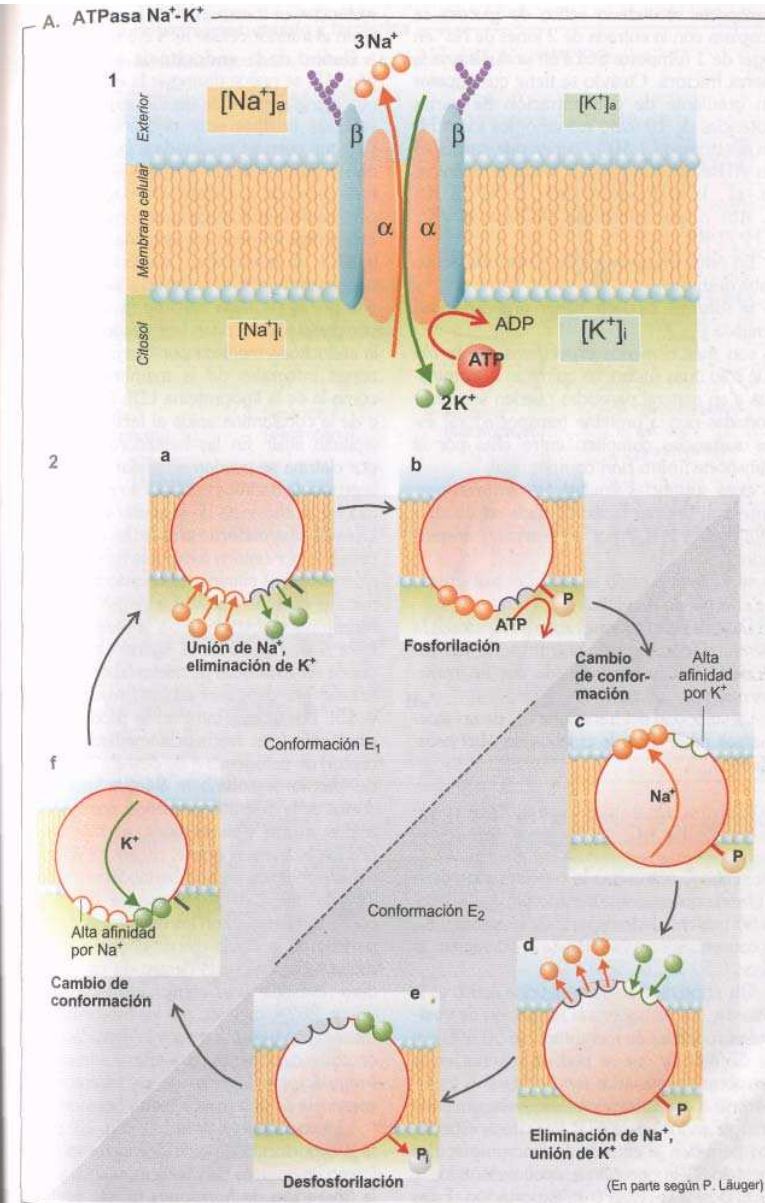


Tabla 1.13 Transporte activo I

transporte secundario activo de glucosa se acopla con la entrada de 2 iones de Na^+ en lugar de 1 (simporte SGLT), se duplicaría la fuerza tractora. Cuando se tiene que superar un gradiente de concentración de varias potencias de 10 (caso extremo, los iones H^+ en el estómago 10^6), tienen que participar las ATPasas, que pueden ser electrogénicas (p. ej., la ATPasa NaVK^+ ; $3 \text{ Na}^+/2 \text{ K}^+$; v. 46) o electroneutras (ATPasa HYK^+ : $1 \text{ H}^+/1 \text{ K}^+$).

En estos mecanismos de transporte activo cabe destacar:

» se saturan, es decir, tienen una capacidad limitada (J_{11}),
 » son más o menos *específicos*, de forma que sólo unas sustancias químicas determinadas y en general parecidas pueden ser transportadas por la proteína transportadora; estas sustancias compiten entre ellas por el transporte (*inhibición competitiva*), » estas sustancias similares suelen transportarse con distinta facilidad, dada su distinta *afinidad* ($\sim 1/K_M$) por el sistema transportador,
 » se inhiben cuando se altera el suministro de *energía* de la célula.

Todas las afirmaciones anteriores, menos la última, afectan también al *transporte pasivo*, es decir, la difusión facilitada por un transportador (v. 22).

La velocidad del transporte J_{53} , de un sistema saturable sigue la cinética de *Michaelis-Menten*:

en la que C representa la concentración de la

$$J_{\text{sat}} = J_{\text{máx}} \cdot \frac{C}{K_M + C} \quad [\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot 10^{-3} \cdot \text{s}^{-1}], \quad [1.16]$$

sustancia que se desea transportar, $J_{\text{máx}}$ la velocidad máxima de transporte de la misma y K_M la concentración a la mitad de la saturación, es decir, $0,5 \cdot J_{\text{máx}}$ (v. 383).

Otro tipo distinto de transporte activo es la **citosis**, que se basa en la formación de **vesículas** rodeadas de membrana de 50-400 nm de diámetro y que se pueden originar en la membrana plasmática (endocitosis) o incorporarse a la misma (exocitosis) consumiendo energía en forma de ATP. Las citosis específicas permiten la entrada de macromoléculas/proteínas, lipoproteínas, polinucleótidos y -acáridos) a la célula o su exportación. Estas

sustancias se transportan de la misma manera en el interior celular (v. 12 y ss.).

Dentro de la endocitosis (v. tabla 1.4 pág. 13) se puede distinguir la entrada continua e inespecífica de líquido extracelular a vesículas relativamente pequeñas (pinocitosis), que permite la entrada a la célula de B moléculas disueltas en el mismo, y la endocitosis *mediada por receptor* (= adsorptiva), específica de determinadas macromoléculas (C). Esta última empieza en pequeñas hendiduras (pits) de la membrana plasmática, que con frecuencia tienen su superficie interna revestida por la proteína *da trina* (hendiduras vestidas o coated pits). Los receptores para la endocitosis mediada por receptor son proteínas integrales de la membrana celular como la de la lipoproteína LDL (hepatocitos) o de la cobalamina unida al factor intrínseco de la vitamina B₁₂ (epitelio ileal). En las hendiduras revestidas por clatrina se pueden acumular miles de receptores de distintos tipos (C), lo que aumenta mucho la eficiencia de la unión de ligando. Las vesículas endocitóticas están envueltas al principio por clatrina (*vesículas revestidas A clatrina*). Tras eliminarla, la vesícula se deriva a un endosoma inicial y a partir de ella: receptores recirculan hacia la membrana (C tabla 1.6, pág. 13). El ligando endocitado puede ser excitado de nuevo (al otro lado de la célula) o «digerirse» en los *lisosomas* (C). v. 13). Por último, también se produce la **fangocitosis** (con frecuencia mediada por receptor) de patógenos o de desechos celulares del propio organismo (v. 94 y ss.). Los productos de la digestión pequeños, como aminoácidos, azúcar y nucleótidos, se transportan a los lisosomas hacia el citosol, donde que dan disponibles para el metabolismo celular. Tras la unión de determinadas hormonas como la insulina, con los receptores de la membrana, el complejo hormona-receptor queda dentro de una «hendidura revestida» y es endocitado («internalizado»; v. 282) y digerido por los lisosomas. Este mecanismo permite reducir la densidad de receptores disponibles para unirse a hormonas («regulación a la baja» de los receptores: presencia de una mayor oferta hormonal). La exocitosis (v. tabla 1.6, pág. 13) permite la *exportación dirigida* de macromoléculas (como las enzimas pancreáticas, v. 246 y ss.) la liberación de hormonas (p. ej., en la I

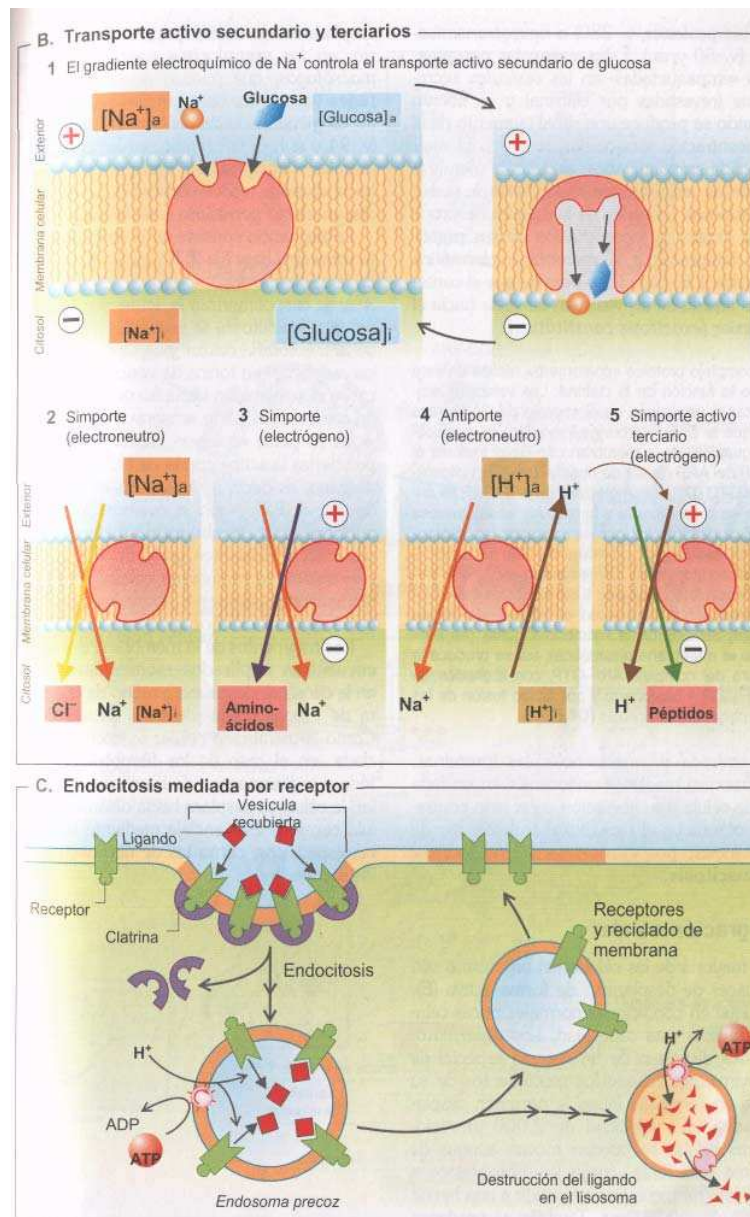


Tabla 1.14 Transporte activo II

pófsis posterior, v. 280) o neurotransmisores (v. 50 y ss.). Estas sustancias permanecen «empaquetadas» en las *vesículas secretoras* (revestidas por clatrina) y se liberan cuando se produce una señal (aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+}). El «material de empaquetado», es decir, la membrana de las vesículas, son endocitadas de nuevo (recicladas). La fusión de la membrana exocitada explica la incorporación de sus proteínas integradas a la membrana plasmática (v. tabla 1.6, pág. 13) y permite que el contenido líquido de las vesículas se vacíe hacia el exterior (*exocitosis constitutiva*).

El complejo proteico «coatomero» realiza en este caso la función de la clatrina. Las vesículas empiezan a producirse en el aparato de Golgi trans porque la GNRP (proteína liberadora de nucleótido guanina) de la membrana de Golgi fosforila el GDP del ARF (factor de ribosilación ADP) citosólico a GTD (D1). Las moléculas de ARF-GTP se anclan en la membrana y forman los «coatomeros» (D2), a partir de los que se producen las vesículas revestidas por coatomeros (D3). Estas vesículas contienen en la membrana v-SNARE (receptor proteico asociado a las vesículas de sinaptosomas), que reconocen el t-SNARE de la membrana diana (en este caso la membrana plasmática); así se produce la rotura del complejo ARF-GTP, con liberación de ARF-GDP y coatomero y por último fusión de las membranas y exocitosis (D4,5).

La entrada de macromoléculas (proteínas, hormonas) mediante endocitosis en un lado de la célula y su liberación en el lado contrario constituye el *transporte transeelular* de sustancias, por ejemplo en los endotelios: transcitosis.

Migración celular

La mayoría de las células del organismo son capaces de desplazarse de forma activa (E), aunque en condiciones normales pocas células utilizan esta capacidad. Los *espermatozoides* disponen de un sistema especial de movimiento, ya que los movimientos de su cola en forma de látigo le permiten desplazarse a una velocidad de 2.000 $\mu\text{m}/\text{min}$. Otras células se pueden mover, aunque de forma más lenta, como los *fibroblastos* a 1.2 $\mu\text{m}/\text{min}$, que pueden acudir a una herida y formar una cicatriz. También se producen

desplazamientos en *el desarrollo embrionario*, en los *granulocitos neutrófilos* y los *macrófagos*, que pueden atravesar las paredes vasculares bajo control quimiotáctico dirigiéndose hacia las bacterias invasoras (v. 94 y ss.). y, por último, en las células tumorales «degeneradas», que pueden migrar hacia diversos tejidos corporales donde ejercen un efecto pernicioso (*metástasis*).

La migración consiste en el desplazamiento sobre una base fija (E1) y se produce cuando la célula móvil:

«a) se despolimerizan la actina y la tubulina del citoesqueleto; b) se endocitan fragmentos de la membrana celular y se transportan hacia «adelante» en forma de vesículas endocíticas, y c) se eliminan hacia fuera iones y líquido celular en la parte «traseira» de la célula, * en su parte «anterior» (lamelipodio) a) se polimeriza la actina con la participación de la profilina, es decir, se juntan los monómeros de actina (E2) y con la colaboración de la miosina I (de la membrana plasmática) se desplaza hacia «adelante» (gasto de ATP); b) las vesículas de la membrana celular vuelven a formarse, y c) vuelven a entrar los iones y líquido desde el exterior.

Los fragmentos de la membrana que no B encuentran implicados momentáneamente en la citosis se desplazan a modo de una hilera de orugas desde «delante» hacia «atrás». Como la membrana celular se encuentra anclada en el caso de los fibroblastos sobre todo a la fibronectina de la matriz extracelular, la célula se desplaza hacia delante. La célula consigue este anclaje mediante receptores específicos, como los de fibronectina de los fibroblastos.

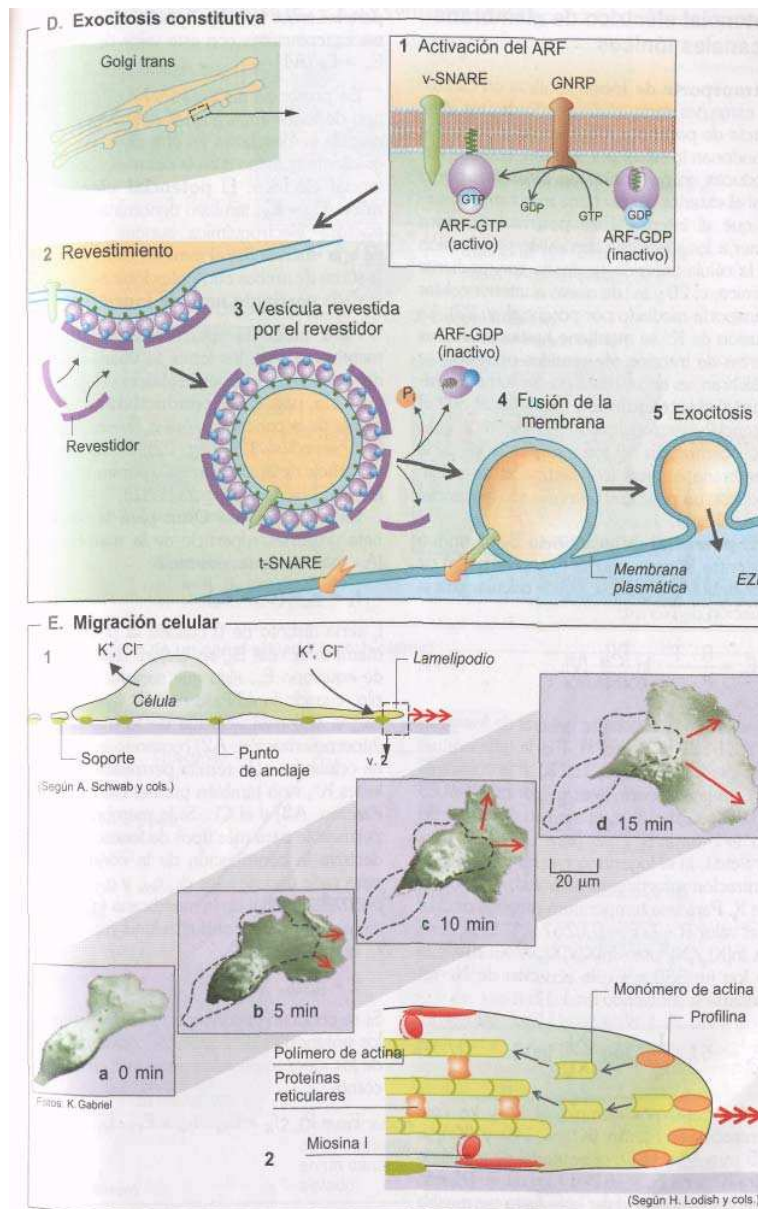


Tabla 1.15 Migración

Potencial eléctrico de membrana y canales iónicos

El transporte *de* iones conlleva un cambio de carga, es decir, el desarrollo de una *diferencia de potencial eléctrico*. Los iones que abandonan la célula por difusión, como el K^+ , producen un potencial de difusión, por el cual el exterior celular tiene más carga positiva que el interior. Este potencial tiende a atraer a los iones que han salido por difusión de la célula (difusión facilitada por gradiente químico; v. 20 y ss.) de nuevo al interior celular (transporte mediado por potencial; v. 22). La difusión de K^+ se mantiene hasta que ambas fuerzas de tracción (de sentidos opuestos) se equilibran, es decir, hasta que su suma o gradiente electroquímico sea 0 (igual que el potencial electroquímico). En ese momento la concentración del ion a ambos lados de la membrana es igual (concentración de equilibrio) con un potencial determinado (potencial de equilibrio).

El potencial de equilibrio E_x de un ion «X» entre la cara interna (i) y externa (a) de la membrana celular se puede calcular con la ecuación de Nernst:

$$E_x = \frac{R \cdot T}{F \cdot z_x} \cdot \ln \frac{[X]_a}{[X]_i} \text{ [V]}; \quad [1.17]$$

donde R es la constante general de los gases (= 8.314 J · K⁻¹ · mol⁻¹), T es la temperatura absoluta (en el cuerpo 310 K), F la constante de Faraday, es decir, la carga por mol (= 9,65 · 10⁴ A · s · mol⁻¹), z_x el número de cargas del ion (+1 para K^+ , +2 para Ca^{2+} , -1 para Cl⁻, etc.), ln el logaritmo natural y [X] la concentración «efectiva» (= actividad, v. 376) del ion X. Para una temperatura corporal de 310 K el valor $R \cdot T/F = 0,0267 \text{ V}$. Si se cambia $\ln[X]_a/[X]_i$ por $-\ln[X]_i/[X]_a$, V en mV y ln en log (v. 380 y s.), la ecuación de Nernst quedaría sustituyendo en 1.17:

$$E_x = -61 \cdot \frac{1}{z_x} \cdot \log \frac{[X]_i}{[X]_a} \text{ [mV]}; \quad [1.18]$$

Si «X» fuera, por ejemplo, el K^+ y las concentraciones fueran (K^+)_i = 140 y (K^+)_a = 4,5 mmol/kg H₂O, el potencial de equilibrio para K^+ sería $E_K = -61 \cdot 1 \cdot \log 31 = -91 \text{ mV}$. Si la membrana celular sólo fuera permeable

para los iones K^+ , el potencial de membrana E_m coincidiría con este valor de -91 mV ($E_m = E_K$).

En presencia del potencial de equilibrio i tipo de iones implicados X determina en qj medida se desplazan en una dirección por l gradiente químico o en la contraria por el potencial eléctrico. El potencial electroquímico ($E_m - E_x$, también denominado «fuer! tractora» electroquímica, aunque no se tral de una «fuerza» física) también es O, igual qtl la suma de ambas corrientes iónicas, la denl minada corriente neta de iones (I_x).

Para medir la «permeabilidad» de url membrana para los iones se utiliza en luJ del coeficiente de permeabilidad P (v. ecJ ción 1.5, pág. 22) la conductividad (depl diente de la concentración) $g_x [S \cdot nr^2]$ (calca lo v. ecuación 1.9. pág. 22). Se refiere al superficie de la membrana y depende del w lor G [S] (= 1/resistencia [1/Ω]).

La ecuación de Ohm para la corriere neta de iones/superficie de la membranal [A · nr²] quedaría, por tanto:

$$I_x = S \cdot (E_m - E_x). \quad [1.11]$$

I_x sería distinto de 0 cuando el potencial l membrana real E_{111} se alejara del potenc de equilibrio E_x , algo que sucede, por eje! pio, cuando la ATPasa Na^+K^+ (jelectrogé ca!, v. 26) está activada de forma pasaje (hiperpolarización, A2) o cuando la membe na celular no sólo resulta permeable para lo: iones K^+ , sino también para el Na^+ (despoil rización, A3) y el Cl⁻. Si la membrana fuel permeable para más tipos de iones, resultan decisiva la contribución de la conductividl para cada uno de ellos g_K , g_{Na} y g_a a la col ductividad global de la membrana (g_m), es de cir, el valor de la conc/uctuidacf fraccionas f_x , que se calcula:

$$f_x = S_x / S_m \quad ni$$

Si se conocen la conductividad fraccionada! los potenciales de equilibrio (comparar 1.1J de los iones implicados, se puede calcular E como:

$$E_m = E_K \cdot f_K + E_{Na} \cdot f_{Na} + E_{Cl} \cdot f_{Cl} \quad [1.1]$$

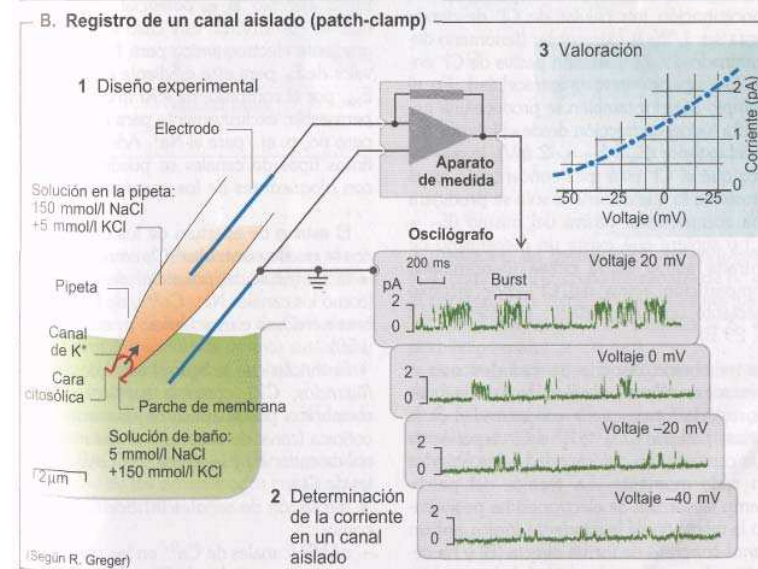
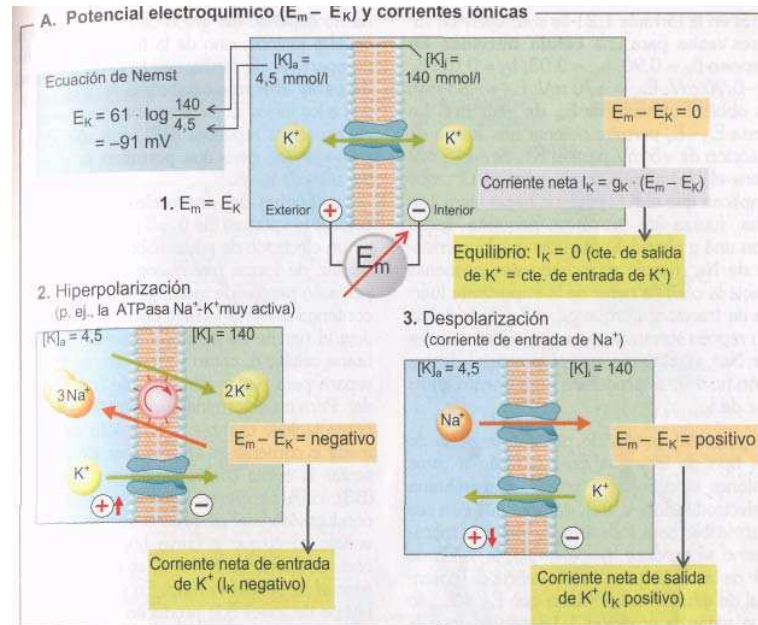


Tabla 1.16 Potencial eléctrico I

Si en la fórmula 1.21 se sustituyen los valores reales para una **célula nerviosa en reposo** ($f_K = 0,90$; $f_{Na} = 0,03$; $f_{Cl} = 0,07$; $E_K = -0,90$ mV; $E_{Na} = +70$ mV; $E_{Cl} = -83$ mV) se obtiene un valor de E_m de **-85 mV**. La resta $E_m - E_K$ permite obtener una fuerza de tracción de **+5 mV** para el K^+ , de **-145 mV** para el Na^+ y de **-2 mV** para el Cl^- , que implican que el K^+ circularía hacia fuera con una fuerza de tracción pequeña (pero con una g elevada), mientras que la corriente de Na^+ desplazaría cantidades pequeñas hacia la célula a pesar de la importante fuerza de tracción, porque g_{Na} o f_{Na} de la célula en reposo son muy pequeños. Si los canales de Na^+ se abrieran por el potencial de acción (v. 46), se produciría un aumento enorme de I_{Na} .

El potencial, producido por el transporte de un tipo de iones, empuja también a otros aniones o cationes a cruzar la membrana («electrodifusión», v. 22), siempre que ésta sea permeable para los mismos. Por este mecanismo se produce, por ejemplo, la salida de Cl^- de la célula como consecuencia del potencial de difusión del K^+ hasta que $E_g = E_m$, lo que según la ecuación 1.18 significa que la concentración intracelular de Cl^- descende hasta ser 1/25 la extracelular (fenómeno denominado de compartición pasiva de Cl^- entre los espacios intra y extracelular). En el ejemplo anterior también se produce una pequeña fuerza de tracción desde el interior hacia el exterior ($E_m - E_{Cl} = -2$ mV), lo que indica que el Cl^- está más concentrado en el citosol de lo que debería si sólo se produjera una compartición pasiva del mismo ($E_{Cl} = E_m$) y sugiere que existe un mecanismo de entrada activa en la célula (denominada compartición activa del Cl^-), por ejemplo mediante un transportador simporte NaCl (v. 29 B).

La membrana dispone de **canales** más o menos específicos para el transporte de iones (poros), de forma que la conductividad de la misma para Na^+ , Ca^{2+} , K^+ o Cl^- depende de qué canales y en qué cantidad estén abiertos en cada momento. La técnica del patch-clamp (absorción de electrones) ha posibilitado la medición de la **corriente iónica por un canal concreto** de forma directa (B) y ha demostrado que la conductividad de la membra-

na no depende del grado de apertura de los canales iónicos, sino de la frecuencia media de apertura, de forma que la **probabilidad de estar abiertos** condiciona la permeabilidad a los iones. El canal se abre con frecuencia en salvas repetidas (B2), que sólo duran milisegundos pero que permiten la entrada de miles de iones.

La técnica del patch-clamp consiste en colocar la apertura (de 0,3-3 μm de diámetro) de un electrodo de cristal sobre la membrana celular, de forma que quede tapada por un pequeño parche de membrana (patch) y sólo contenga un canal (o muy pocos) (para eso se deja el parche de membrana sobre la membrana celular o, como se muestra en B1, se separa para poder estudiarlo de forma aislada). Para un determinado potencial de membrana (voltaje clamp o borne) sólo se puede medir la corriente en el canal incluido y representar la **curva corriente/voltaje** (curva W/ (B3), cuya pendiente se corresponde con conductividad del canal (v. ecuación 1.18). voltaje en el que la curva W (extrapolada) corta al eje de las X ($I = 0$) se denomina **potencial de corriente nulo**. En su valor influye el tipo de iones que producen la corriente. En el ejemplo B el potencial de corriente nulo es -90 mV. En este caso sólo existe un gradiente electroquímico para Na^+ y K^+ y el valor de E_K para este gradiente es -90 mV. E_{Na} , por el contrario, es +90 mV. El canal permeable, exclusivamente para los iones K^+ pero no, p. ej., para el Na^+ . Además, los distintos tipos de canales se pueden distinguir con b/oqueantes de **los canales** específicos.

El estado de apertura de los canales iónicos se puede controlar (C), entre otros, por:

- » la magnitud del **potencial de membrana** (como los canales Na^+ , Ca^{2+} y de K^+ en las fibras nerviosas y musculares; p. ej., págs. 41 y 50).
- » sustancias que se ligan al canal desde fuera (**ligandos**, C2), como la acetilcolina en membrana postsináptica de una sinapsis nicotínica (canal de cationes), el glutamato (canal de cationes) y la glicina y el GABA (canales de Cl^-).
- » mediación de señal/es intracelulares (C como: cAMP (canales de Ca^{2+} en las células mi-

cárdicas y canales de Ch en los epitelios!

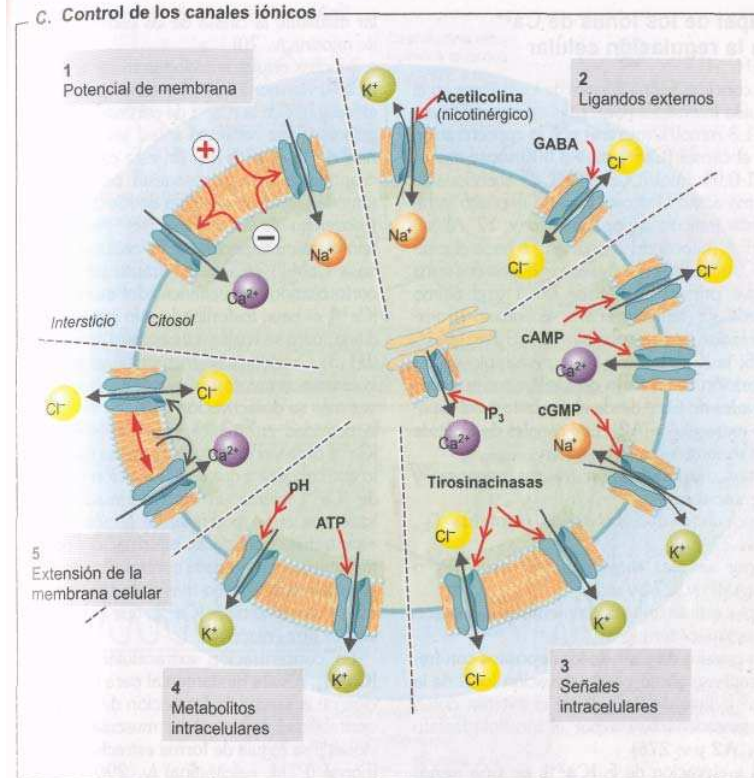


Tabla 1.17 Potencial eléctrico II

- cGMP (para el efecto muscarínico de la acetilcolina o en la excitación de los bastones),
- IP₃ (apertura de los canales de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares de esta sustancia),
- » la denominada proteína G (canales de Ca^{2+} en la membrana celular),
- » tirosinasa (canales de Cl^- y K^+ en la apoptosis) o
- » el propio Ca^{2+} (canales de K^+ o grado de actividad de los denominados canales rápidos de Na^+ , v. 46),

» mediación de metabolitos intracelulares (C4) como el ATP (como los canales de K^+ en el corazón y las células B de los islotes pancreáticos) o los iones de H^+ (canales de K^+ en el epitelio renal),

» directo o indirecto (?) mediante el estado de distensión (C5) de la membrana (canales de Ca^{2+} en las fibras musculares lisas o en general los canales de K^+ y Ch en la tumefacción celular).

Papel de los iones de Ca^{2+} en la regulación celular

La concentración de iones de Ca^{2+} libres en el líquido intersticial $[\text{Ca}^{2+}]_e$ es aproximadamente 1,3 mmol/l, mientras que la concentración en el citosol $[\text{Ca}^{2+}]_i$ es 4-5.000 veces menor (0,1-0,01 $\mu\text{mol/l}$), ya que el Ca^{2+} abandona de forma activa el citosol hacia el depósito intracelular [retículo endoplasmático (v. 17, A), vesículas, mitocondrias, ¿núcleo?] o hacia el exterior. Ambos transportes se producen de forma activa primaria (ATPasas Ca^{2+}) y el último puede ser también activo secundario (transportador de intercambio $\text{Ca}^{2+}/3 \text{ Na}^+$ J (A1). Si la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ aumenta, por ejemplo por la aparición de un **flujo de Ca^{2+}** a través de los canales de Ca^{2+} desde el depósito y del espacio extracelular (A2). Los canales de Ca^{2+} de la membrana celular se abren:

- por **despolarización** (células nerviosas y musculares),
- por **ligandos exógenos** (proteína G_0 , v. 274),
- por **señal/es intracelulares** como IP_3 o cAMP (v. 274 y ss.) y
- por **estiramiento** de la membrana celular o estímulos térmicos.

Los canales de Ca^{2+} de los depósitos con frecuencia se abren por la elevación local de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (flujo de Ca^{2+} desde el exterior como «desencadenante») o por el inositoltrifosfato (IP_3 , A2 y v. 276)

La elevación de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ es una **señal** para muchas funciones celulares importantes (A). Resulta fundamental, por ejemplo, en la contracción de las células musculares, en la exocitosis de neurotransmisores en las terminaciones presinápticas de la neurona, en la exocitosis de hormonas en las células endo y neuroendocrinas, en la excitación de algunas células sensitivas, en el cierre de las uniones en hendidura de determinadas células (v. 19 C) y en la apertura de canales para otros iones, en la migración de leucocitos y células tumorales (v. 30), en la activación de las plaquetas y en la movilidad de los espermatozoides. Este efecto viene mediado en parte por la **calmodulina**. Cuando aumenta la $[\text{Ca}^{2+}]_i$, la calmodulina se une a hasta 4 iones de Ca^{2+} (A2). Este **complejo calmodulina- Ca^{2+}** activa numerosas enzimas, como la **cinasa CaM II**, y desencadena la contracción muscular.

lar mediante la cinasa de las cadenas ligera de miosina (v. 70).

Muchas células reaccionan frente a un estímulo u hormona con una serie completa de elevaciones de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ de corta duración, **reiguas y que revierten solas: las oscilaciones de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$** (B). En este caso la **señal** cuantitativa para la respuesta celular no es tanto la elevación absoluta de $[\text{Ca}^{2+}]_i$, como la **frecuencia** de las oscilaciones. Así, la **proteína-cinasa II** dependiente de calmodulina (cinasa CaM-II) se activa durante un periodo corto cuando la **frecuencia del aumento** de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ es baja, fosforilando sólo sus proteínas diana, pero se vuelve a desactivar con rapidez (B1,3). Cuando dicha **frecuencia es superior** la enzima se autofosforila, lo que retrasa a la vez más su desactivación (B3), de forma que la actividad enzimática entre las señales de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ cada vez se reduce de forma más lenta lo que conduce a que cada elevación posterior de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ejerza un efecto sumativo (B2i). Igual que en el potencial de acción (v. 4(9) esta transmisión de la información por un mecanismo todo-o-nada controlado por la frecuencia resulta mucho más clara para la célula que la amplitud de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$, que puede oscilar por otras razones.

La concentración extracelular de Ca^{2+} $[\text{Ca}^{2+}]_e$ resulta fundamental para la coagulación de la sangre, la formación de hueso y la excitabilidad de las células musculares y nerviosas y se regula de forma estrecha por hormonas (PTH, calcitonina) (v. 290) y representa una **señal de retroalimentación** en el ciclo regulador (v. 290). Los **sensores de Ca^{2+}** son proteínas de membrana que detectan valores de $[\text{Ca}^{2+}]_e$ elevados en la superficie celular y activan (mediante una proteína G_q) IP_3 + DAG intracelulares (diacilglicerina como segundo mensajero (C1 y v. 274 y ss.). IP_3 origina en las células C parafoliculares un aumento de $[\text{Ca}^{2+}]_i$, con exocitosis hacia el $[\text{Ca}^{2+}]_e$ V disminución de la calcitonina (C2). Por el contrario, en las células paratiroides un valor de la $[\text{Ca}^{2+}]_e$ elevado disminuye el reparto del $[\text{Ca}^{2+}]_e$ aumentando PTH. proceso mediado por DAG y fosfoquinasa C (PKC) así eventualmente por la reducción de la concentración de cAMP (por proteína G_i , v. 27*β (C3). También hay sensores para el Ca^{2+} en los osteoclastos y los epitelios renal e intestinal.

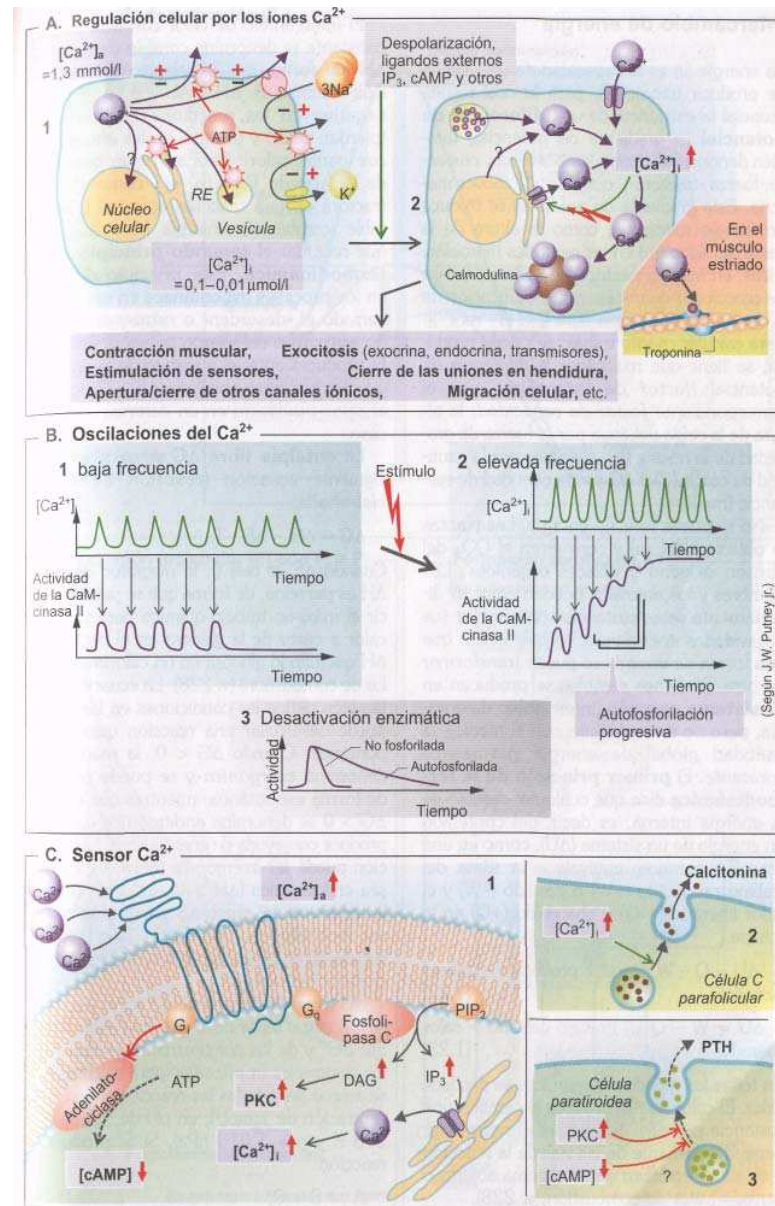


Tabla 1.18 Iones de Ca^{2+} y regulación celular

Intercambio de energía

La energía (J) es la capacidad de un sistema de producir trabajo (J), para la cual resulta esencial la existencia de una diferencia de potencial (= gradiente de potencial, también denominada, aunque no sea muy correcto, fuerza «tractora»), que permite mover materia. Este gradiente de potencial se traduce en trabajo mecánico, como la altura de la caída del agua (m) en las centrales hidroeléctricas, en trabajo eléctrico en voltaje (V) y en las reacciones químicas en la modificación de la denominada entalpía libre [AG ($J \cdot mol^{-1}$)]. Para calcular cuánto trabajo se puede producir, se tiene que multiplicar la diferencia de potencial (*factor de intensidad*) por el correspondiente *factor de capacidad*, la altura de la caída del agua por la fuerza de gravedad de la misma (N), el voltaje por la cantidad de carga (C) y AG por la cantidad de sustancia (mol).

No se puede vivir sin energía. Las plantas la obtienen del sol y convierten el CO_2 del aire en oxígeno y enlaces orgánicos. Los hombres y los animales pueden emplear directamente estas sustancias para cubrir sus necesidades energéticas, lo que indica que una forma de energía se puede transformar en otra. Si dichos cambios se producen en **un sistema cerrado** (intercambio de energía, pero no de sustancias con el medio), la cantidad global de energía permanece constante. El primer principio de la termodinámica dice que cualquier cambio de la energía interna, es decir, del contenido en *energía* de un sistema (AU), como en una reacción química, equivale a la suma del trabajo producido (+W) o gastado (-W) y el calor liberado (-Q) o absorbido (+Q) en la misma.

$AU = Q - W$ (J) (calor producido - trabajo gastado) [1.22]

$AU = W - Q$ (J) (trabajo gastado - calor liberado) [1.23]

En todas las reacciones químicas se produce calor. El calor que se produce al cambiar una sustancia por otra es siempre el mismo, independientemente de las vías de la reacción y de si se producen en un sistema abierto o cerrado (valor de combustión, v. 228).

El intercambio de calor con una presión constante se denomina cambio de $\beta\eta\lambda/p\lambda$ AH (de forma que la relación trabajo-presión-volumen es: $AH = AU + p \cdot \Delta V$). AH es negativo en las *reacciones exotérmicas* (pierden calor) y positivo en las *endotérmicas* (ganan calor). Para averiguar qué parte de AH queda libre (p. ej., como «fuerza tractora» en una reacción química) y disponible (cambio de entalpía (jfare AG), ha que recordar el segundo principio de la termodinámica. Este principio dice qifl en los procesos espontáneos en un sistema cerrado el «desorden» o «azar», denomine do entropía, del mismo aumenta ($\Delta S > 0$). El producto entre el aumento de la entropía y la temperatura absoluta ($\Delta S \cdot T$) equivale al calor producido en un determinado proceso.

La entalpía libre AG se calcula con la siguiente ecuación (ecuación de Gibbs-Helmholtz):

$$AG = AH - AS \cdot T. \quad [1.24]$$

Cuando ΔS es casi 0, la magnitud de $AG \cdot \Delta H$ es parecida, de forma que se puede decir el máximo trabajo químico para producir calor a partir de la glucosa en el organismo AH quemando glucosa en un calorímetro (valor de combustión) (v. 228). La ecuación 1.2 también define las condiciones en las que sfl puede desarrollar una reacción química espontánea. Cuando $AG < 0$, la reacción sfl denomina *exergónica* y se puede producir de forma espontánea, mientras que cuando $AG > 0$ se denomina *endergónica* y sólo se produce con ayuda de energía libre. Una reacción puede ser *exergónica* ($AG < 0$), aunque sea endotérmica ($AH > 0$), es decir, cuando la reducción del orden AS sea grande (positiva), de forma que $(AH - AS \cdot T) < 0$, como sucede en la disolución endotérmica del NaCl cristalino en agua.

AG depende de la concentración y se puede calcular a partir de la *entalpía estándar* /i-fare AG^0 y de las concentraciones reales de las *sustancias implicadas* (para calcular AG^1 , se asume para todas las reacciones una concentración de 1 mol/l, un pH de 7, una $T = 298$ K y $p = 1.013$ HPa). Si se produce la reacción:

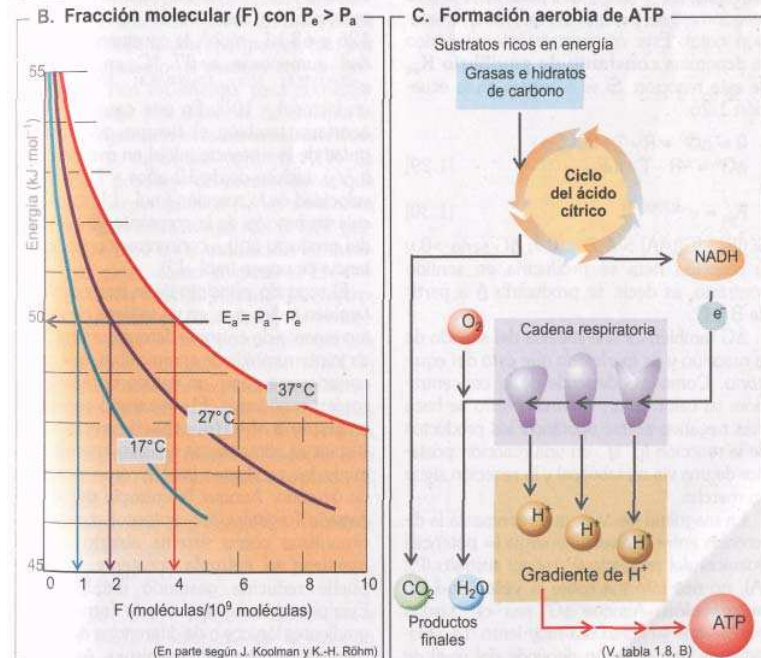
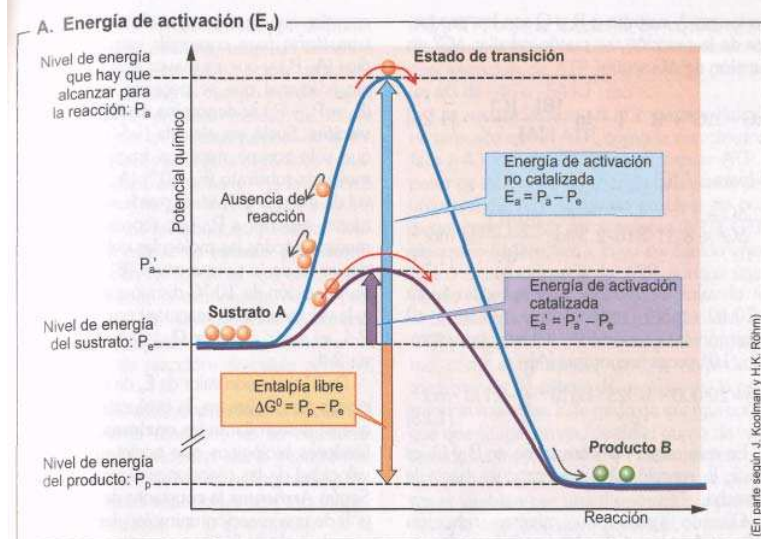


Tabla 1.19 Intercambio de energía

en la que A sustrato y B y C son los productos de la reacción, se puede calcular ΔG^0 en función de ΔG según:

$$\Delta G = \Delta G^0 + R \cdot T \cdot \ln \frac{[B] \cdot [C]}{[A]} \quad [1.26]$$

o (para 37 °C):

$$\Delta G = \Delta G^0 + 8,31 \cdot 310 \cdot 2,3 \cdot \log \frac{[B] \cdot [C]}{[A]} \quad [J \cdot mol^{-1}] \quad [1.27]$$

Si el valor de ΔG^0 de una reacción fuera +20 kJ · mol⁻¹ (endergónico). ΔG sería <0 (exergónica) cuando $[B] \cdot [C]$ sea, por ejemplo, 10⁴ veces menor que $[A]$:

$$\Delta G = 20.000 + 5.925 \cdot \log 10^{-4} = -3.7 kJ \cdot mol^{-1} \quad [1.28]$$

En este caso A se convertiría en B y C. es decir, la reacción 1.25 se produce hacia la derecha.

Cuando para la misma reacción $\frac{[B] \cdot [C]}{[A]} = 4,2 \cdot 10^{-4}$. ΔG sería 0 y la reacción estaría en equilibrio (ausencia de reacción neta). Este comportamiento numérico se denomina constante de equilibrio K_{eq} de esta reacción. Si se sustituye en la ecuación 1.26:

$$0 = \Delta G^0 + R \cdot T \cdot \ln K_{eq} \quad \text{o} \quad \Delta G^0 = -R \cdot T \cdot \ln K_{eq} \quad [1.29]$$

$$K_{eq} = e^{\frac{-\Delta G^0}{R \cdot T}} \quad [1.30]$$

Si $\frac{[B] \cdot [C]}{[A]} > 4,2 \cdot 10^{-4}$ ΔG sería >0 y la reacción neta se produciría en sentido contrario, es decir, se produciría A a partir de B y C.

ΔG también es una medida del sentido de la reacción y de *lo alejada que está del equilibrio*. Como ΔG depende de la concentración, su valor en un sistema abierto se hace más negativo al irse agotando los productos de la reacción (p. ej., en una reacción posterior de una vía metabólica) y la reacción sigue en marcha.

La magnitud de ΔG^0 , que representa la diferencia entre el nivel de energía (= potencial químico) del producto (P_p) y del sustrato (P_s) (A), no nos informa sobre la velocidad de la reacción. Aunque ΔG^0 sea <0, resulta posible que su curso sea muy lento. La velocidad de una reacción depende del nivel de

energía, que se tiene que alcanzar de ΔG^0 transitoria para conseguir estados intermedios (A, P y que es mayor que P_p . La energía adicional que se necesita en este caso ($E_a = P_p - P_j$ se denomina **energía de activación**. Suele ser elevada (= 50 kJ · mol⁻¹) que sólo rompe mínimos fragmentos de molécula sustrato ($F = 10^{-9}$) (A, B), cuyo nivel de energía individual puede ser ocasionalmente superior a P_p , que representa el valor medio de todas las moléculas del sustrato. *depende de la temperatura* (B). Un descenso/elevación de 10 °C disminuye/aumenta (y la velocidad de la reacción) por un factor de 2-4, es decir, el **valor Q_{10}** de la reacción sería 2-4.

Dado el elevado valor de E_a de muchas reacciones no catalizadas, la evolución determinó que se desarrollaran las enzimas, unos catalizadores biológicos que aceleran mucho la velocidad de las reacciones al reducir E_a (A). Según Arrhenius la constante de velocidad (s^{-1}) de una reacción unimolecular es proporcional a $e^{\frac{-E_a}{R \cdot T}}$. Si una enzima consigue reducir E_a en una reacción unimolecular de 126 a 63 kJ · mol⁻¹ la constante de velocidad aumentaría a 37 °C en un factor $\frac{e^{\frac{-63.000}{8.31 \cdot 310}}}{e^{\frac{-126.000}{8.31 \cdot 310}}} = \frac{1}{4}$. En este caso, la enzima acortaría también el tiempo que tarda la mitad de la sustancia inicial en metabolizarse (t_{1/2}). Incluso desde 10 años a 7 meses. La velocidad de la reacción (mol · L⁻¹ · s⁻¹) se calcula en función de la constante de velocidad del producto (s^{-1}) · concentración de la sustancia de origen (mol · L⁻¹).

El segundo principio de la termodinámica también indica que, en un sistema cerrado, el incremento de entropía determina una pérdida ininterrumpida de energía libre, que puede considerarse como un estado de azar o desorden progresivo. El organismo representa un sistema abierto, capaz de emplear estas sustancias alimentarias ricas en energía y eliminar los productos finales como productos de desecho. Aunque la entropía del sistema cerrado (organismo + entorno) aumenta, el organismo como sistema abierto no solamente mantiene su entropía constante, sino que puede reducirla gastando entalpía libre. Ejemplos de este tipo son la formación de gradientes iónicos o de diferencias de presión hidrúlica dentro del organismo. Aunque un

sistema cerrado se caracteriza por disponer de una entropía máxima, tener un estrecho equilibrio de reacciones y poder producir trabajo sólo una vez, el cuerpo puede, como sistema abierto, producir trabajo de forma continuada, con un mínimo cambio de la entropía. Muy pocos procesos orgánicos consiguen un equilibrio estrecho (p. ej., la reacción $\frac{1}{2}O_2 + H_2O \rightarrow HCO_3^- + H^+$): en la mayoría de los casos (vías metabólicas, potencial celular) sólo se consigue un estado estacionario. Dichas vías metabólicas son en general *irreversibles* (por la eliminación de los productos finales). La irreversibilidad se observa con especial claridad cuando se piensa en la reversión de «la reacción» de célula germinal a adulto.

En el estado estacionario resulta decisiva la *velocidad* de la reacción, no su equilibrio. Modificando la velocidad de la reacción se pueden *regular* las funciones corporales.

Determinadas reacciones son tan lentas, que ni las enzimas ni la disminución de la concentración del producto sirven para conseguir un volumen suficiente. En estos casos la reacción debe recibir energía externa, por ejemplo «activando» el sustrato con un grupo fosfato rico en energía para aumentar la entalpía libre. El portador casi universal de entalpía libre en el organismo es la adenosintrifosfato, que se denomina también **ATP**. Se trata de un producto del metabolismo, que consigue energía química de las sustancias nutritivas ricas en la misma (C). El ATP participa sobre todo en la oxidación de moléculas biológicas, como la glucosa. En este caso oxidación implica *pérdida de electrones* de los hidratos de carbono (= reducidos), relativamente ricos en los mismos. Los reductos finales de esta reacción son CO₂ y H₂O. Esta oxidación (o pérdida de electrones) se produce en el organismo en varias fases y permite que una parte de la energía liberada durante la misma se acople a la producción de ATP: reacción acoplada (C v. 17. B).

La entalpía libre estándar ΔG^0 de la hidrólisis del ATP



es -30,5 kJ · mol⁻¹. Como se observa en la ecuación 1.27, el valor ΔG de la reacción 1.31 aumenta cuando el cociente $[ADP]$

$[P_i]/[ATP]$ bajo la constante de equilibrio K_{eq} disminuye la hidrólisis de ATP. El aumento de concentración de ATP en las células produce un ΔG de -46 a -54 U · mol⁻¹.

Las sustancias con un ΔG^0 para la hidrólisis más alto que el ATP, como la *creatinafosfato* (-43 kJ · mol⁻¹), pueden *formar* ATP a partir de ADP y P_i . La energía química de uso universal del ATP se puede emplear en ocasiones para formar otros enlaces (UTP, GTP, glucosa-6-fosfato, etc.), cuyo contenido energético es menor que la del ATP, aunque sigue siendo relativamente elevado.

La energía que se libera por hidrólisis del ATP impulsa miles de reacciones del organismo, como el transporte activo a través de las membranas, la síntesis de proteínas y la contracción muscular. Este gasto de energía consigue que se mantenga, desde el punto de vista termodinámico, el orden en todas las reacciones y en todo el organismo. La vida se caracteriza también por una disminución mantenida de la entropía, cuyo precio es el aumento de la entropía en el entorno y, en último término, en el universo en conjunto.

Nervio, músculo, trabajo

Origen y función de las células nerviosas

Una célula excitable reacciona frente a un estímulo con cambios en las propiedades de su membrana (v. 32). Existen dos tipos distintos de células excitables: las *células nerviosas*, que transmiten impulsos y pueden modificar otras células, y las *células musculares*, que se contraen en respuesta a estos estímulos o de forma autónoma (v. 59).

El sistema nervioso humano está compuesto por más de 10^{10} células nerviosas (neuronas). La neurona (A1) es la unidad *estructural y funcional del sistema nervioso*. Una neurona típica (motora) consta de un cuerpo celular (*soma*) y tiene, como todas las células (v. 8 y ss.), un núcleo celular, mitocondrias (A2), etc., y además *neurofibrillas* y neurotúbulos. La neurona tiene dos tipos de prolongaciones, las dendritas y el axón (neurita) (A1). A través del sistema ramificado de dendritas la neurona (estimuladora o inhibidora) recibe *señales aferentes* de otras neuronas (con frecuencia miles) y elabora en la membrana celular del soma una señal sumatoria. El **axón**, que surge del cono axónico, se encarga de transmitir la señal nerviosa *eferente* hacia los *efectores*, con frecuencia localizados a gran distancia (músculos o células glandulares), así como a las neuronas conectadas. En su trayecto suelen surgir *colaterales*, que se vuelven a dividir en su extremo. Cuando la señal sumatoria del cono axónico supera un valor umbral, se desencadena en el axón un potencial de **acción** (v. 46), que alcanza el botón *terminal* (A1,3) de la siguiente sinapsis.

Desde el complejo de Golgi (v. 13, F) del soma hasta el extremo distal de las dendritas y del axón se produce un transporte **axonal** rápido (40 cm/d) de vesículas, que contienen proteínas, lípidos, azúcares y sustancias transportadoras. Este transporte *anterógrado* a lo largo de los neurotúbulos se produce con la ayuda de una proteína parecida a la miosina, la cinesina, consumiendo ATP (v. 16). En sentido *retrogrado* (*desde* la periferia hacia el soma, a 25 cm/d) se transporta, entre otros, NGF (factor de crecimiento neural), pero también los virus herpes y de la poliomielitis y la

toxina tetánica. El transporte axonal *ente* (1 mm/d) juega un papel en la regeneración dH las neuritas seccionadas.

La membrana celular del soma se prolonga en forma de axolema (A1,2) a lo largo *del* axón, rodeándose de oligodendrocitos en *la* SNC (v. 338) y de *células* de Schwann *en* el sistema nervioso periférico (A1,2) (axón *-I* cubierta = fibra nerviosa). En una parte de neurona las células de Schwann forman *num*B rosas dobles capas concéntricas de fosfolípidos *alrededor* del axón, la denominada **mielina** o cubierta **medular** (A1,2). Actúa como *un* aislante para las corrientes iónicas y se interrumpe a lo largo del axón cada 1,5 mm *en* nivel de los denominados nodos de Ranvier (A1). Estas *fibras nerviosas mielinizadas* tienen una velocidad de conducción mucho *mayor* que las *no mielinizadas*. Esta velocidad β mayor cuanto mayor sea el *diámetro* de la *f* bra nerviosa (v. 49, C).

La sinapsis (A3) es el punto de contacto del axón de una célula nerviosa con los *efectores* o con otra neurona (v. 50 y ss.). A nivel *de* la sinapsis (con escasas excepciones) la *información* no se transfiere de forma *eléctrica* sino química. La señal eléctrica transportada por el axón determina la liberación a nivel *de* la membrana presináptica de **vesículas** excitóticas que contienen un neurotransmisor y éstas difunden por la hendidura *sin*áptica (10-40 nm) hasta la membrana postsináptica, donde vuelven a producir alteraciones eléctricas (A3). La membrana postsináptica se activa (acetilcolina en el músculo *esquelético*) o inhibe (como la glucina en el SN β) en función del tipo de sustancia transmisora *de* del receptor postsináptico. Como en la *mem*B brana postsináptica no se liberan neurotransmisores (con pocas excepciones), la sinapsis sólo deja pasar las señales en una dirección, *es* decir, *ejercen* una *función de válvula* sin la cual no sería posible una transmisión *ordenada* de la información. Además, a nivel de las *sin*apsis se puede *modificar* la transmisión de las señales neuronales a través de otras *neuro*ñas (estimuladoras o inhibitorias).

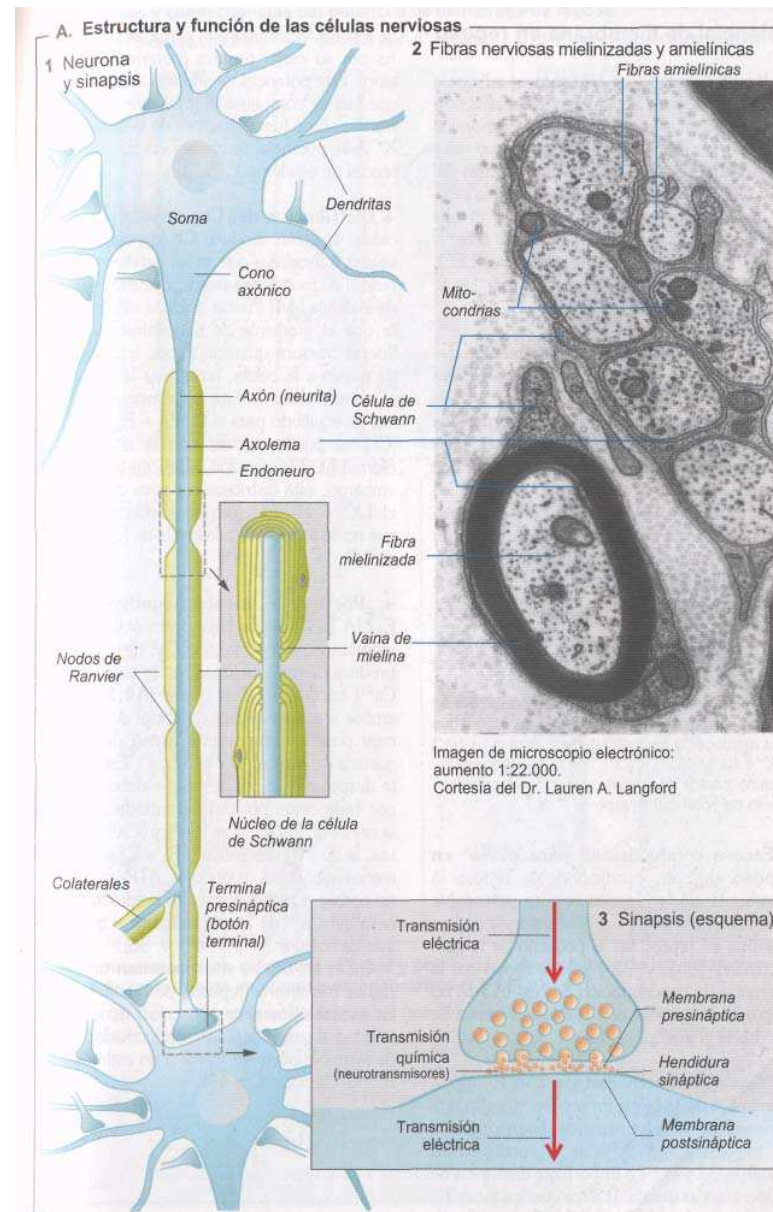


Tabla 2.1 Célula nerviosa

Potencial de membrana en reposo

En la membrana de las células vivas existe un potencial eléctrico, E_m , que en las células nerviosas y musculares no excitables se denomina *potencial de reposo (membrana)* y cuyo valor oscila entre -50 y -100 mV en función del tipo celular (*negativo en el interior de la célula*). La causa del potencial de reposo es una distribución desigual de los iones (B) entre el líquido intracelular (LIC) y extracelular (LEC). El potencial de reposo se produce por los siguientes fenómenos (v. 32 y ss.):

* **Mantenimiento de una distribución de iones:** la bomba **ATPasa Na^+/K^+** (v. 26) extrae Na^+ de la célula y «bombea» K^+ hacia el interior (A2), de forma que la concentración intracelular de K^+ es unas **35 veces** mayor que en el exterior y la de Na^+ unas 20 veces menor (B). Como en todos los transportes activos, en éste se consume energía en forma de ATP. Cuando se produce un déficit energético o se inhibe la ATPasa Na^+/K^+ , el gradiente iónico disminuye y desaparece el potencial de membrana.

En menor medida, los iones difusibles pueden distribuirse de forma desigual de modo pasivo (*distribución de Gibbs-Donnan*), porque las proteínas y fosfatos aniónicos más concentrados en el citosol no pueden abandonar la célula (A1), de forma que para mantener la neutralidad electrónica [$\text{K}^+ + \text{Na}^+$], $> [\text{K}^+ + \text{Na}^+]_e$ y $[\text{Cl}^-] < [\text{Cl}^-]_e$. En la práctica este fenómeno carece de importancia para el establecimiento del potencial de reposo.

* **Escasa conductividad para el Na^+ en reposo g_{Na} :** en condiciones de reposo la membrana celular apenas resulta permeable para los iones Na^+ (y Ca^{2+}) (el valor de g_{Na} se presenta en reposo un % pequeño de la conductividad global; v. 32 y ss.), de forma que la diferencia de concentración de Na^+ (A3-5) no se puede compensar con la difusión pasiva de Na^+ hacia el interior celular.

* **Mayor conductividad para el K^+ g_{K} :** la membrana de la célula en reposo muestra una permeabilidad *relativamente buena* para el K^+ (representa un 90% de la conductividad global; v. 32 y ss.). La importante diferencia de concentración (punto 1) hace que los iones K^+ difundan desde el LIC al LEC (A3). La difusión

de iones K^+ distorsiona la carga de la membrana por su carga positiva (*potencial de difusión*). Este potencial de difusión aumenta hasta que casi se compensa el gradiente de concentración como fuerza tractora de la corriente de K^+ (A4): potencial de membrana $E_m = E_{\text{K}}$ - potencial de equilibrio E_{K} (v. 32).

» **Distribución del Cl^- :** como la membrana celular también conduce Cl^- (g_{Cl} mayor en las células musculares que en las nerviosas), el potencial de membrana tiende a extraer iones Cl^- de la célula (A4) (fuerza tractora eléctrica) hasta que el gradiente de concentración de Cl^- (fuerza tractora química) tiende a introducirle de nuevo a la célula, hasta que la concentración intracelular de este ion consigue el potencial de equilibrio para el Cl^- $E_{\text{Cl}} = E_m$ (A5). Este $[\text{Cl}^-]$ se puede calcular con la ecuación de Nernst (v. 32; ecuación 1.18 con $\zeta = -1$). Sin embargo, esta distribución pasiva de Cl^- entre el LIC y el LEC sólo se produce mientras que no se introduzca a la célula de forma activa (v. 34).

* **¿Por qué es menos negativo E_m que E_{K} ?** A pesar de la baja permeabilidad de B membrana para el Na^+ y el Ca^{2+} en reposo, se produce difusión de iones Na^+ (y algunos iones Ca^{2+}) hacia el interior celular (A4,5), porque ambos iones tienen un potencial de equilibrio muy positivo (¡importante fuerza de tracción química y eléctrica!, B y v. 32 y ss.). Esta corriente despolariza la célula, lo que determina que por cada carga positiva de entrada abandonan la célula un ion K^+ . Las $[\text{Na}^+]_i$ y $[\text{Ca}^{2+}]_i$ aumen tan, la de $[\text{K}^+]_i$ disminuye y E_{K} y E_m se vuelve menos negativas, cuando la ATPasa Na^+/K^+ no consigue restablecer estos gradientes (en caso del Ca^{2+} de forma indirecta a través del intercambiador $3 \text{ Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, v. 36).

Todas las células vivas muestran un potencial de membrana (reposo), pero sólo las células excitables (nervios, músculos) tienen la capacidad de modificar su conductividad iónica de forma importante frente a un estímulo: *potencial de acción* (v. 46).

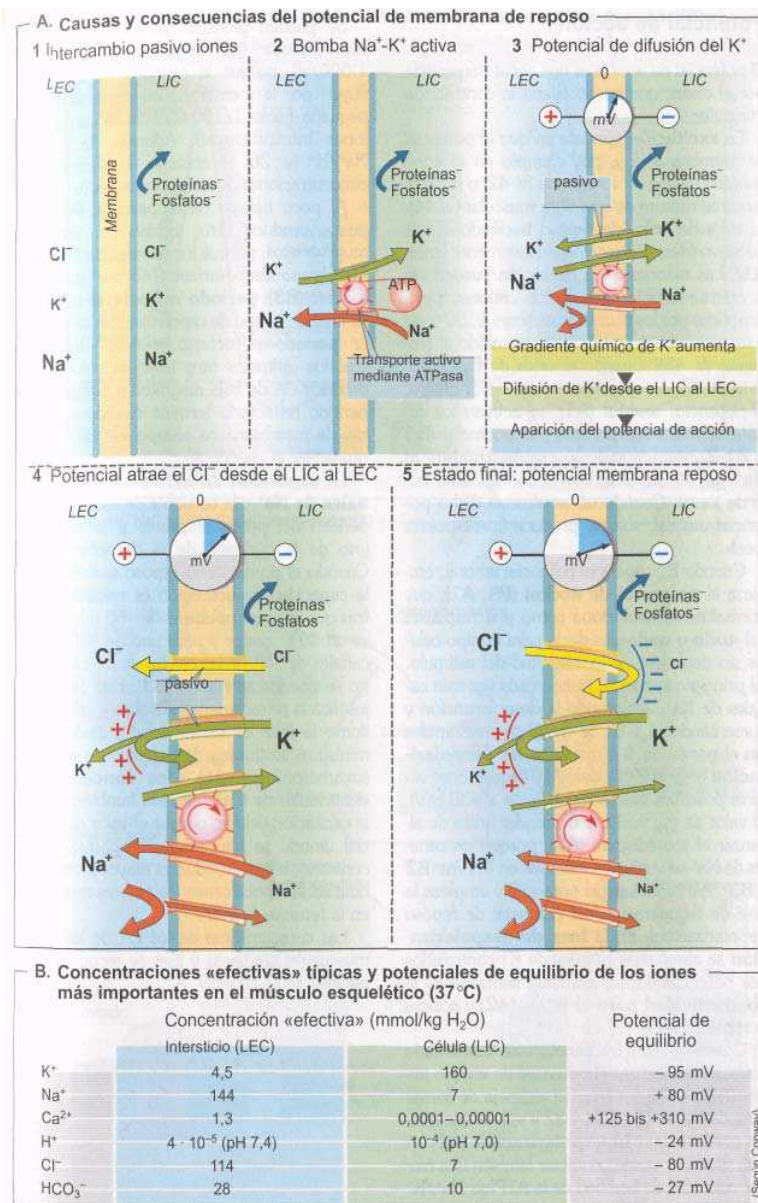


Tabla 2.2 Potencial de membrana de reposo

Potencial de acción

El potencial de acción es una señal transmitida por el axón, que desencadena la contracción muscular.

La excitación consiste en que el potencial de membrana (E_m , por ejemplo en el cono axónico de una motoneurona (v. 42) o la placa terminal motora de una fibra muscular (v. 44), se aleja del valor de reposo haciéndose más negativo (*despolarizador*!) relativamente lenta, Al). Las razones de la excitación pueden ser la apertura de los canales de cationes post-sinápticos por los neurotransmisores (v. 50 y ss.) o un estímulo electrotrónico transmitido al ambiente (v. 48). Cuando el valor de E_m , durante la excitación se aproxima a un valor crítico, el *potencial umbral* (Al), se activan los canales de Na^+ controlados por potencial (B4 y B1-2), aumentando la conductividad al Na^+ g_{Na} (v. 32) (A2) con el consiguiente flujo de iones. Cuando no se alcanza dicho potencial umbral, sólo se produce la «respuesta local».

Cuando E_m supera el potencial umbral, empieza el potencial de acción (PA, Al), que normalmente evoluciona como una respuesta del «todo o nada», es decir, para un tipo celular sin depender de la magnitud del estímulo. Al principio se van activando cada vez más canales de Na^+ , acelerando la despolarización y aumentando g_{Na} . E_m se modifica con rapidez (en el nervio en 0,1 ms: *fase de despolarización* o «extensión» del PA) y llega a tener valores *positivos* (sobredisparo -20 a +30 mV). El valor de g_{Na} vuelve a descender antes de alcanzar el sobredisparo (A2), porque los canales de Na^+ se vuelven a inactivar en 0,1 ms (B2 y B3). Así se invierte el potencial y empieza la fase de recuperación del potencial de reposo (repolarización). En la *fase de despolarización* se abren más *canales de K^+* controlados por potencial, lo que aumenta (lentamente) la conductividad *para el K^+* g_{K} (A2) y acelera la repolarización.

Como g_{K} con frecuencia está aumentado después de alcanzar el potencial de reposo inicial (A2), el valor de E_m se asemeja de forma temporal al de E_{K} (v. 44 y 32 y ss.), lo que puede producir una hiperpolarización (Al). A esta situación puede contribuir también una mayor velocidad de bombeo de la $\text{ATPasa Na}^+/\text{K}^+$ (electrógena, v. 28).

Se pueden producir muchos PA seguidos con rapidez (en algunos nervios hasta 1.000/s!), porque la cantidad de iones que fluyen por la membrana es extremadamente pequeña (sólo 1/100.000 de la cantidad de iones intracelulares!). Además, la $\text{ATPasa Na}^+/\text{K}^+$ (v. 26) se encarga de recuperar las concentraciones de iones originales (v. 46). J

Al poco tiempo de empezar el PA no se puede producir otro, incluso con estímulos muy intensos, porque los *canales de Na^+* de la *membrana despolarizada no son activables todavía* (B3): período refractario absoluto. Al final de la fase de repolarización se produce un *período refractario relativo*, durante el cual los estímulos muy intensos sólo pueden producir PA de baja magnitud y pendiente. El período refractario termina cuando el potencial de membrana ha recuperado su valor de reposo (p. ej., v. 59, A).

La capacidad de activación de los *canales de Na^+* y la corriente de este ion dependen del potencial previo a la excitación (no de la duración de la despolarización). Cuando el potencial de reposo sea -100 mV la capacidad de activación es máxima, mientras que para un potencial de -60 mV su valor es un 40% menor y para uno de -50 mV los canales de Na^+ de las células de los mamíferos no se pueden activar ya (B3). Este fenómeno justifica la refractariedad absoluta y relativa, así como la falta de excitabilidad cuando se administran sustancias despolarizantes (como el suxametonio; v. 56). Una concentración extracelular de Ca^{2+} elevada también dificulta la excitación celular, porque el valor del potencial umbral se hace menos negativo. Por el contrario, la excitabilidad es mayor (menor umbral) en la hipocalcemia (calambres musculares en la tetania; v. 290).

Las características de los PA de las células musculares cardíacas y lisas se recogen en las páginas 192, 70 y 59, A.

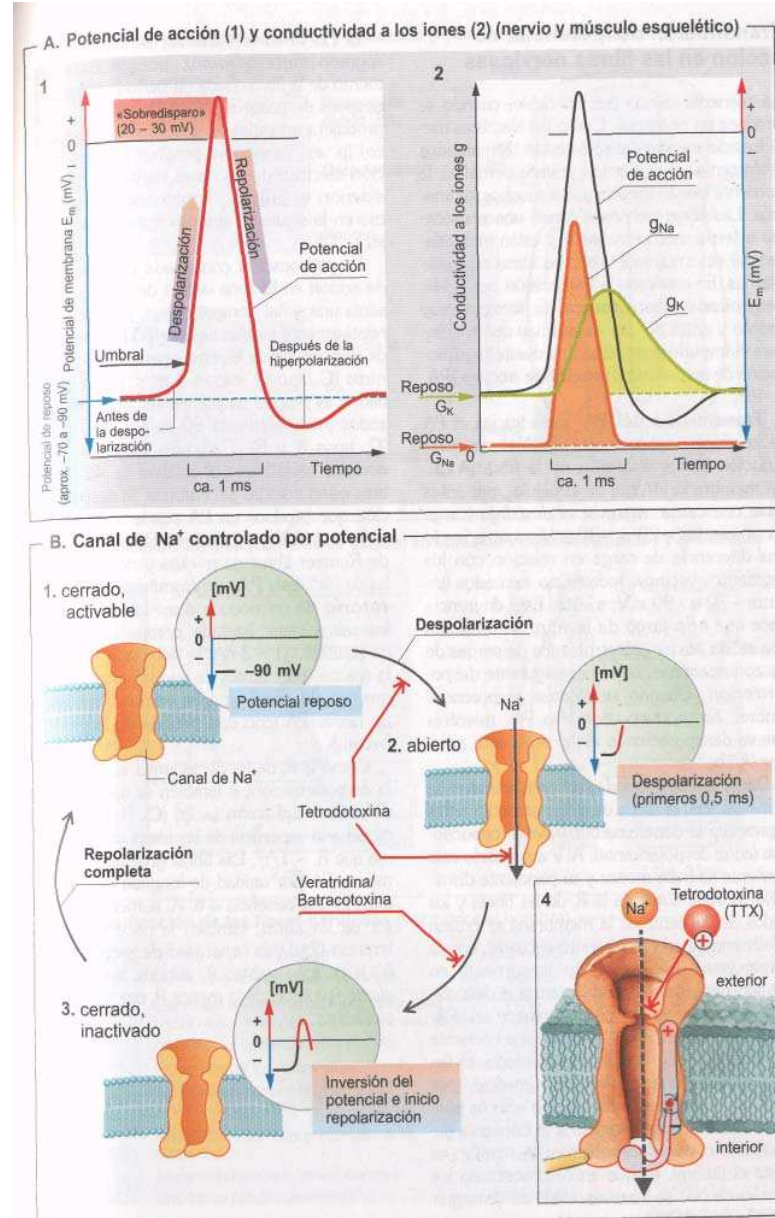


Tabla 2.3 Formación de un potencial de acción

Transmisión del potencial de acción en las fibras nerviosas

La corriente circula por un *cable*, cuando se produce un potencial. Como los alambres metálicos del interior del cable están bien aislados y ofrecen poca resistencia (menos pérdidas), la comente puede transmitirse a muchos kilómetros. Las fibras nerviosas tienen una *resistencia interna* mucho mayor R_i y están mal aisladas del entorno, sobre todo las fibras no mielinizadas. En este caso la transmisión por cable, denominada *electrotónica*, se termina muy pronto y antes de que suceda hay que «refrescar» el impulso transmitido mediante la elaboración de un nuevo potencial de acción (PA, v. 46).

Transmisión del PA: para iniciar el PA se produce una *corriente de Na^+* de corta duración hacia el interior de la fibra (Ala). La membrana interna de la célula, que antes tenía una carga negativa, se descarga (carga en el interior $+20$ o $+30$ mV), apareciendo una diferencia de carga en relación con los segmentos vecinos, todavía no excitados (interior -70 a -90 mV: v. 46). Esta diferencia hace que *a lo largo de la fibra* se produzca una salida pasiva, *electrotónica* de cargas de las zonas vecinas, con la consiguiente *despolarización*. Cuando se alcanza el potencial umbral, se produce un nuevo PA, mientras que va desapareciendo el del segmento anterior (Alb).

Dadas las *propiedades de condensador* de la membrana, la salida de cargas descrita antes representa la denominada *corriente capacitativa* (aquí: despolarizante). Al ir avanzando esta corriente se hace menor y su pendiente disminuye, porque aumenta la R_i de las fibras y los nudos de corriente de la membrana se cruzan relativamente cerca del punto excitado, con la consiguiente disminución de la corriente en sentido periférico. A gran distancia la despolarización no sirve ya para producir un PA. Como el potencial para originar una corriente de K^+ ($= E_m - E_K$; v. 32) ha aumentado, se llega a producir una repolarización mediada por K^+ . Un PA localizado distalmente sólo se puede desencadenar a distancia si la corriente capacitativa consigue despolarizar la membrana hasta el umbral, ya que en caso contrario los canales de Na^+ se inactivan antes de conseguir el umbral (v. 46).

El PA se suele transmitir en sentido anterógrado (*anteródromo*), porque cada segmento de la fibra queda en período refractario después de pasar el PA (Alb y v. 46). Si *A* produjera un estímulo retrógrado (anfidrómico) (p. ej., cuando se produce una estimulación eléctrica de las fibras nerviosas desde *A* exterior; v. 50), éste terminaría como máximo en la siguiente sinapsis (función de válvula; v. 42).

La provocación continuada de potenciales de acción en la zona vecina de la fibra repite una señal siempre nueva, pero consume relativamente mucho tiempo (BI); la velocidad de transmisión de las fibras nerviosas θ amínicas (C, tipo C) sólo es 1 m/s. Dicha velocidad θ es mucho mayor en las fibras *mielinizadas* (hombres hasta 90 m/s = 350 km/h (C, tipos A y B). Como en las zonas internodo *les* revestidas por mielina (v. 42) las fibras están aisladas del entorno, la despolarización que produce un PA puede avanzar mediante (1,5 mm) (A2) y producir un PA en los nodos de *Ranvier* libres de mielina y ricos de canales de Na^+ . Este PA se transmite de forma **saltatoria** de un nodo a otro. La distancia *A* los saltos viene limitada porque la corriente de equilibrio (1-2 nA) se debilita al aumentar la misma (B2). Antes de que la señal sea *mayor* que el umbral, se debe «renovar» mediante un nuevo PA (con una pérdida de tiempo de 0,1 ms).

Como la R_i de las fibras limita el alcance de la despolarización, θ también se afecta por *M* diámetro del axón ($= 2r$) (C). R_i es proporcional a la superficie de las fibras (πr^2), de forma que $R_i \sim 1/r^2$. Las fibras gruesas necesitan menos PA por unidad de longitud de las mismas, lo que beneficia a θ . Al aumentar el grosor de las fibras, también la hace su circunferencia ($2\pi r$) y la capacidad de membrana *B* ($K \sim r$). Esto reduce θ , aunque prevalece el efecto favorable de la menor R_i por su relación cuadrática.

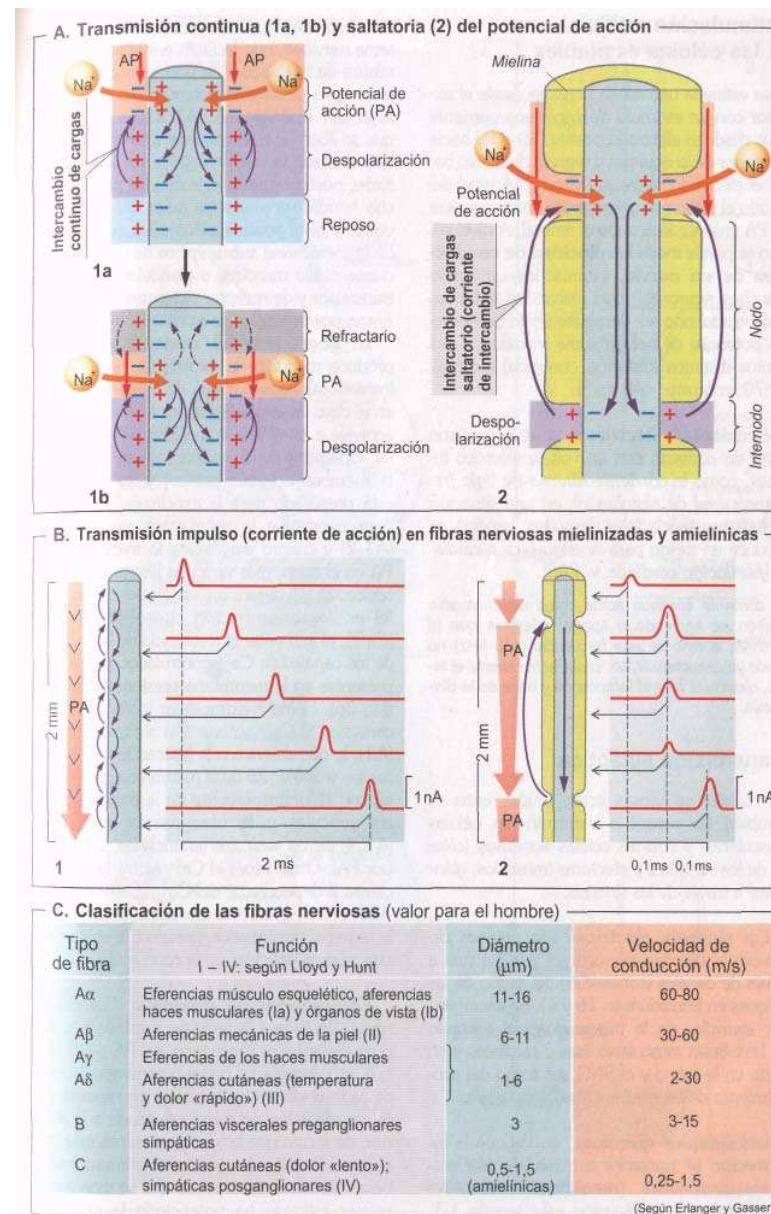


Tabla 2.4 Potencial de acción: transmisión

Estimulación artificial de las células excitables

Si se estimula una célula nerviosa desde el exterior con un estímulo eléctrico, una corriente fluye desde el electrodo positivo (*ánodo*) hacia el interior de la neurona y regresa de nuevo hacia el electrodo negativo (*cátodo*). A nivel del cátodo el nervio se despo/ariza, lo que genera un PA una vez alcanzado el umbral. A nivel clínico se puede medir la velocidad de conducción de un nervio, estimulando un nervio (muchas neuronas!) con electrodos cutáneos y determinando el desplazamiento temporal del potencial de acción suma medido en dos puntos distintos (distancia conocida) (normal: 40-70, enfermo: $<40 \text{ ms}^{-1}$).

Accidentes eléctricos: si el organismo entra en contacto con un voltaje eléctrico intenso, como la corriente *alterna de baja frecuencia* (red de alumbrado), en una situación de baja resistencia (pies desnudos, bañera), se produce un riesgo para la estimulación cardíaca (*fibrilación cardíaca*, v. 200).

La *corriente continua* actúa como estímulo sólo cuando se enciende o apaga, mientras que la *corriente alterna de alta frecuencia* ($>15 \text{ kHz}$) no puede ya despolarizar, por lo que sólo calienta el tejido, efecto útil a nivel terapéutico y base de la diatermia.

Transmisión sináptica

Las células nerviosas están unidas entre sí (también les sucede a determinadas células musculares) y con las células sensitivas (células de los sentidos) y eectoras (músculos, glándulas) a través de las sinapsis.

Las sinapsis eléctricas son uniones célula-célula directas permeables a los iones a través de canales (conexones) del grupo de las uniones en hendidura (v. 16 y s.). Se encargan, por ejemplo, de la transmisión del estímulo en las células musculares lisas y cardíacas y en parte en la retina y el SNC, así como del acoplamiento de las células epiteliales y gliales.

Las sinapsis **químicas**, en las que la información se transmite a través de una sustancia transmisora, (neuro)transmisor, representan no sólo la unión **más** sencilla 1:1,

sino también elementos de conexión en el sistema nervioso, que facilitan o inhiben la transmisión de impulsos y de otra información. En la sinapsis química el potencial de acción que llega por el axón (PA; A1,2 y v. 48) hace que se libere el transmisor (o más de un transmisor) desde la terminación presináptica de axón; posteriormente éste difunde por la estrecha *hendidura sináptica* (unos 30 nm), para unirse a nivel posisinóptico a los receptores de la *membrana subsináptica* de una neurona o una célula muscular o glandular. El tipo de transmisor y de receptor determina si la membrana postsináptica se *excitará* o se *inhibirá*. La liberación del transmisor (A1) se produce mediante la *exocitosis regulada* de los denominados cuantos de transmisor, que en el caso de la placa motora terminal (v. 56) equivale a unas 7.000 moléculas de acetilcolina. Una parte de la vesícula está anclada ya en la membrana («zona activa») y su contenido está preparado para la exocitosis. El PA que llega constituye la señal para su liberación (A1,2) y cuanto mayor sea la frecuencia de PA en el axón, más vesículas liberarán su contenido. El PA determina un aumento (oscilante) en la *concentración citosólica de Ca^{2+}* [Ca^{2+}], al aumentar la frecuencia de la apertura de los canales de Ca^{2+} controlados por voltaje presentes en la membrana presináptica (A1,3 y v. 36). El Mg^{2+} extracelular inhibe este mecanismo. El Ca^{2+} se une a la *sinaptotagmina* (A1), lo que determina la interacción de la *sinaptotagmina* y *SNAP-25* de la membrana presináptica con la *sinaptobrevina* de la membrana de las vesículas y la consiguiente *exocitosis* (A1,4) de las vesículas ya ancladas (unas 100 por PA). Otras veces el Ca^{2+} activa la *proteína cinasa II* dependiente del Ca^{2+} (CaM-cinasa II, A5 y v. 36), que activa la enzima *sinapsina* en la terminal presináptica, gracias a la cual se *anclan* nuevas vesículas en la zona activa.

La *potenciación sináptica*. Cuando un nuevo PA llega a la terminal presináptica después del anterior (frecuencia del PA $> 30 \text{ Hz}$), ya [Ca^{2+}], todavía no habrá recuperado su nivel de reposo (denominado *calcio en reposo*) y la nueva elevación del mismo se añade a la anterior, de forma que la [Ca^{2+}] aumenta más tras el segundo estímulo que tras el primero y se libera más transmisor, por lo que se dice que el primer estímulo ha *potenciado* la respuesta.

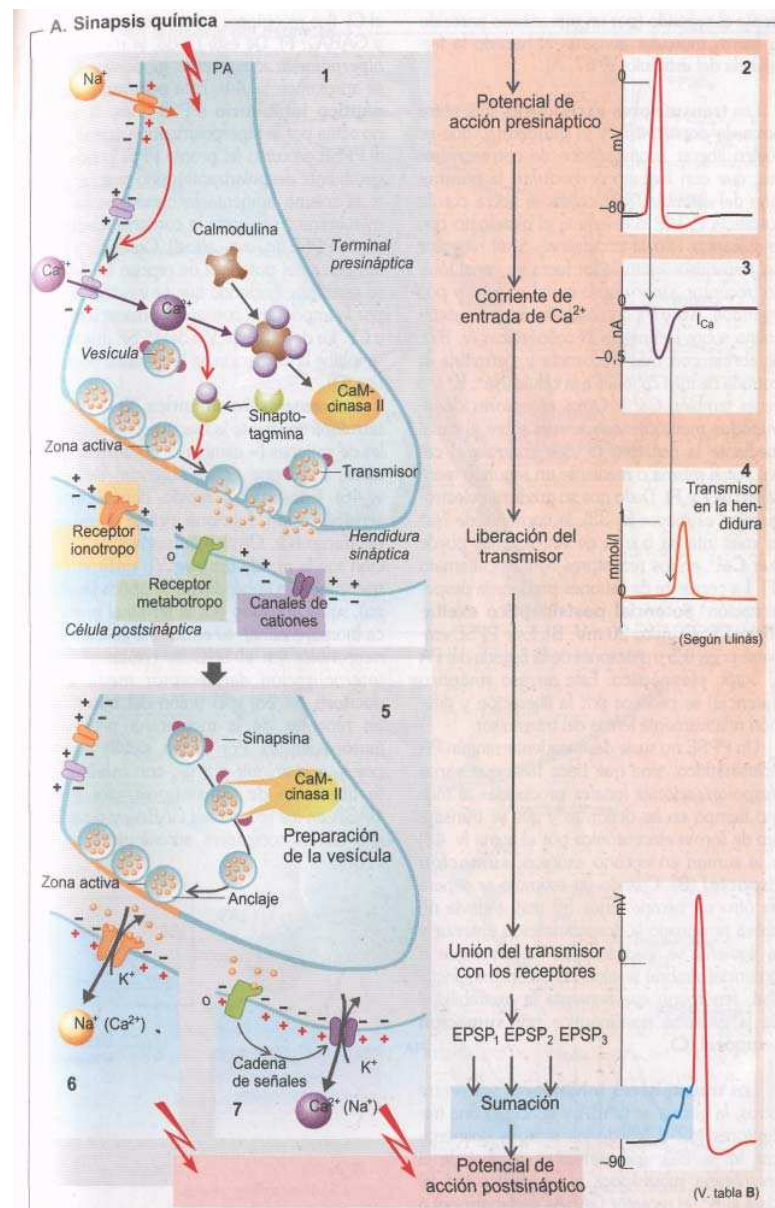


Tabla 2.5 Transmisión sináptica I

frente al segundo (por un mecanismo parecido la fuerza muscular aumenta al hacerlo la frecuencia del estímulo; v. 67, A).

Los transmisores excitadores son, entre otros, la acetilcolina y el glutamato, que se suelen liberar acompañados de cotransmisores, que con frecuencia *modulan* la transmisión del estímulo (acetilcolina se libera con la sustancia P, VIP o galanina; el glutamato con la sustancia P o la encefalina). Si el receptor del transmisor estimulador fuera un canal iónico (receptor ionotrópico o *canal regulado por ligandos*, A6 y F), como el efecto de la acetilcolina sobre la sinapsis N-colinérgicas (v. 82), se abriría con más frecuencia y permitiría la entrada de más cationes a la célula (Na^+ , K^+ y a veces también Ca^{2+}). Otros *receptores denominados metabotrópicos* actúan sobre el canal mediante la *proteína C*, que controla el canal por sí misma o mediante un segundo mensajero (A7 y F). Dado que su gradiente electroquímico es mayor (v. 32), la corriente de Na^+ es más intensa que la de K^+ ; además puede fluir Ca^{2+} en los receptores NMDA-glutamato (F). La corriente de cationes produce la despolarización: potencial postsináptico excitatorio (PPSE) (máx. 20 mV; B). Este PPSE empieza unos 0,5 ms después de la llegada del PA al botón presináptico. Este *retraso sináptico (latericia)* se produce por la liberación y difusión relativamente lentas del transmisor.

Un PPSE no suele desencadenar ningún PA postsináptico, sino que hace falta que varias despolarizaciones *locales* producidas al mismo tiempo en las dendritas y que se transmiten de forma electrotonica por el soma (v. 48) y se suman en el cono axónico: *sumación espacial* (B). Cuando un estímulo se separa de otro un tiempo (unos 50 ms), todavía no habrá terminado la despolarización anterior y la siguiente se añadirá a ella, de forma que el potencial umbral se alcanzará con más facilidad, fenómeno que aumenta la excitabilidad de la neurona postsináptica por *sumación temporal* (C).

Los transmisores inhibidores son, entre otros, la glicina, el GABA y la acetilcolina (receptores M2 y M3 de las sinapsis colinérgicas M; v. 82), que aumentan a nivel de la membrana subsináptica la conductividad (g) para el K^+ (el receptor GABA_B metabotrópico) o

el Ch (los receptores ionotrópicos para la glicina y GABA_A; F). De este modo, la membrana se h/pepo/ariza al aumentar g_{K} porque E_{m} y RB se aproximan (v. 44). Este potencial postsináptico inhibitorio (PPSI) (máx. 4 mV; D) no actúa por la hiperpolarización que se opone al PPSE en curso (el propio PPSI puede ser *geramente* despolarizante), sino porque *dura/H* te el mismo aumenta la conductividad de *la* membrana y se acorta la corriente electrotonica del PPSE (g_{K} o g_{Cl} altos!). Como E_{K} y E_{Cl} es tan cerca del potencial de reposo (v. 44), éste se estabiliza, haciendo que se inactíve el PPSE por la importante corriente cortocircuito de K^+ y Cl^- . La despolarización del PPSE disminuye: se inhibe la excitación de la neurona postsináptica (D).

La transmisión sináptica (E) se puede interrumpir mediante la inactivación de los canales de cationes (= cambio de conformación de canal, igual que en el potencial de acción v. 46). Este proceso rápido, denominado *desensibilización*, funciona incluso en presencia del transmisor. Otros mecanismos de interrupción son la *rápida destrucción enzimática* del transmisor en la hendidura sináptica (acetilcolina), su *recaptación* por la terminal presináptica (noradrenalina), su entrada a *células extra neurona/es* (en el SNC las células gliales), *internalización del receptor mediante endocitosis* (v. 28) y la unión del transmisor a un receptor de la membrana presináptica (*autorreceptor*). Por último, puede aumentar g_{K} y disminuir por g_{Ca} con *inhibición de la liberación de transmisores*, por ejemplo GABA en los receptores GABA_B y noradrenalina en los receptores adrenérgicos (X2 (F) v. 86).

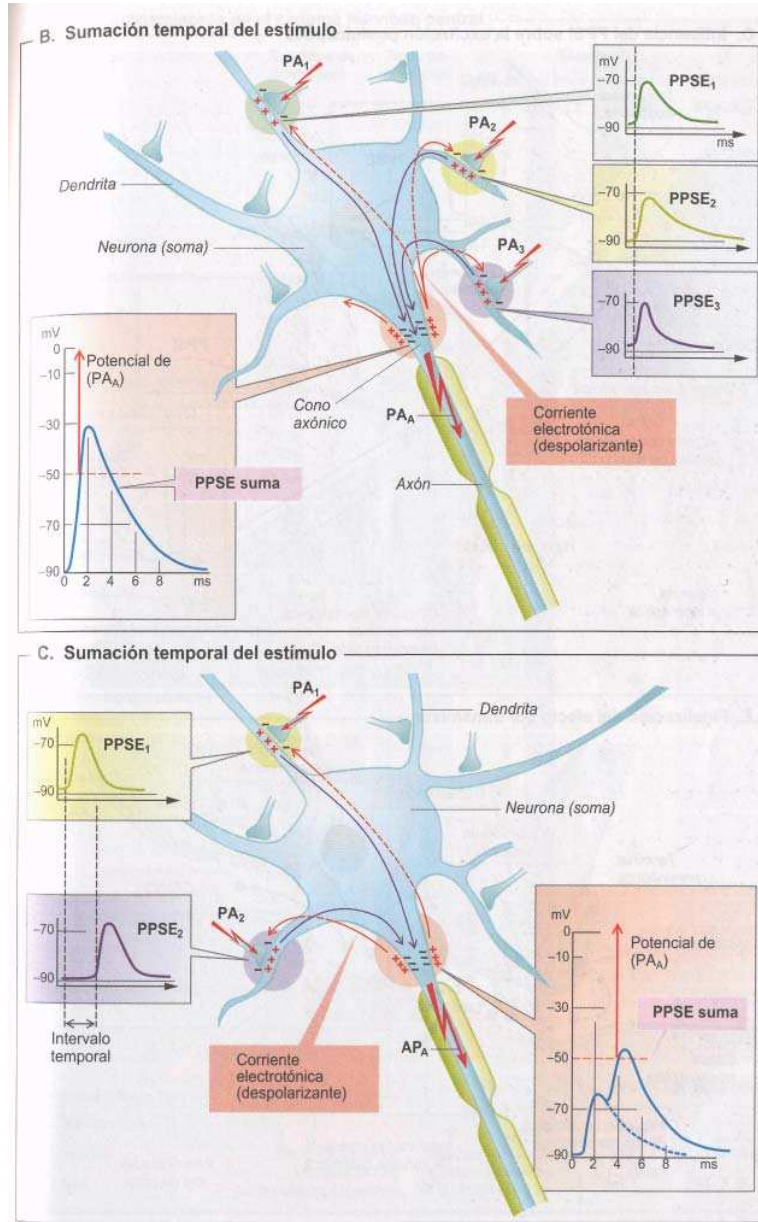
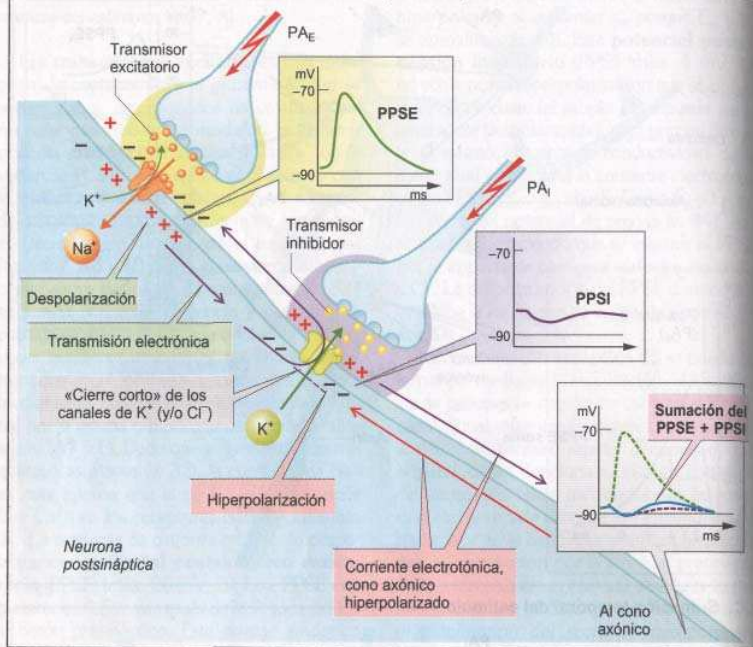
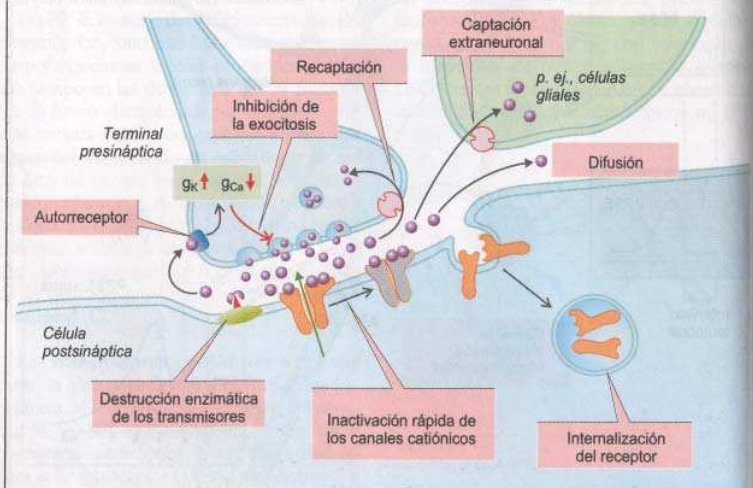


Tabla 2.6 Transmisión sináptica II

D. Influencia del PPSI sobre la excitación postsináptica



E. Finalización del efecto del transmisor



F. Neurotransmisores en el sistema nervioso central

Transmisor	Subtipos de receptores	Tipos de receptores	Efecto				
			Conductividad iones				Segundo mensajero
			Na^+	K^+	Ca^{2+}	Cl^-	cAMP / IP_3 /DAG
Acetilcolina	nicotínico; muscarínico: M1, M2, M3		↑	↑	↑		
ADH (= vasopresina)	V1 V2			↑			↑
CCK (= colecistocinina)	CCK _{A-B}						↑
Dopamina	D1, D5 D2			↑	↓		↑
GABA (= ácido γ-aminobutírico)	GABA _A , GABA _C GABA _B			↑	↓	↑	↓
Glutamato (aspartato)	AMPA Kainat NMDA m-GLU		↑	↑	↑	↑	↓
Glicina	—					↑	↓
Histamina	H ₁ H ₂						↑
Neurotensina	—						↓
Noradrenalina, adrenalina	α ₁ (A-D) α ₂ (A-C) β ₁₋₃			↑	↓		↓
NPY (= neuropéptido Y)	Y 1-2			↑	↓		↓
Péptidos opiáceos	μ, δ, κ			↑	↓		↓
Oxitocina	—						↑
Purina	P ₁ : A ₁ A _{2a} P _{2X} P _{2Y}			↑	↓		↑
Serotonina (= 5-hidroxitriptamina)	5-HT ₁ 5-HT ₂ 5-HT ₃ 5-HT ₄₋₇			↓			↓
Somatostatina (= SIH)	SRIF			↑	↓		↓
Taquicina	NK 1-3						↑

Aminoácidos	Receptor ionotrópico (canales iónicos controlados por ligandos)	Receptor metabotrópico (efecto mediado por la proteína G)	inhibe	o estimula
Catecolaminas			↓ cAMP	↑ DAG
Péptidos			↑ ATP	↓ IP ₃
Otros				

(Modificado de F.E. Bloom)

Placa motora terminal

La transmisión de los estímulos desde el axón motor a las fibras musculares se produce en la placa motora terminal (PMT: A), una sinapsis química (v. 50 y ss.). El transmisor es la acetilcolina (ACh, v. 82), que se liga a un receptor colinérgico de tipo N (nicotínico) en la membrana subsináptica de la célula muscular (= sarcolema) (A3). Los receptores **colinérgicos** N son ionotropos, es decir, son también canales iónicos (A4). El receptor colinérgico de tipo N de la placa motora (tipo N_M) está constituido por 5 unidades. 2 α y 1 β , γ y δ , de las que cada una posee 4 hélices a transmembrana (v. 14).

Cuando una molécula de ACh se une a las dos subunidades α del receptor colinérgico N, se abre el canal (B1) durante un período corto de 1 ms como media. A diferencia de los canales de Na^+ controlados por voltaje, la probabilidad de apertura p_a del receptor de ACh no aumenta por la despolarización, sino por la concentración de ACh en la hendidura (v. 50 y ss.).

El canal es *específico para cationes* (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}), es decir, con un potencial de acción de -90 mV determina una corriente de entrada de Na^+ y otra de salida de K^+ (sustancialmente menor) (v. 32 y ss. y 44) y la consiguiente despolarización: potencial de la **placa terminal (PPT)**.

La corriente de una canal aislado de 2.7 pA (B1) se suma hasta formar la corriente en miniatura de la placa terminal de algunos nA, cuando se vacía de forma espontánea una vesícula (= 1 cuanto de ACh) y se activan miles de receptores colinérgicos N (B2). Ésta no sirve para desencadenar un potencial de acción (PA) postsináptico, que aparece en un PA motoaxonal cuando se vacían cientos de dichas vesículas y se abren unos 200.000 canales al mismo tiempo: corriente de la **placa terminal** inducida por nervios (I_{PT}) de unos 400 nA (B3).

La corriente de la **placa terminal** I_{PT} depende de:

- el número de canales abiertos (= número de canales η por probabilidad de apertura p_j , donde p_a depende de
- la concentración de ACh en la hendidura sináptica (hasta 1 mmol/l).
- la conductividad del canal γ (aprox. 30 pS) y
- en menor medida del potencial de membra-

na E_m , ya que la fuerza de tracción eléctrica ($E_m - E_{Na/K}$: v. 32 y ss.) disminuye cuando E_m es menos negativo.

$E_{Na/K}$ representa el «potencial de equilibrio conjunto» para el Na^+ y el K^+ y vale 0 mV. También se $\hat{u}$ lmina *potencial de retorno*, porque determina la dirección de I_{PT} ($= I_{Na} + I_K$), que en presencia de un E_m negativo fluye en un sentido (corriente de entrada de Na^+ > corriente de salida del K^+) y se invierte cuando $E_m > 0$ (corriente de salida de K^+ > corriente de entrada de Na^+). Resulta, por tanto:

$$I_{PT} = n \cdot p_a \cdot v \cdot (E_m - E_{Na/K}) [A] \quad [21]$$

El PPT inducido por nervios en el músculo esquelético es mucho mayor (despolarización de unos 70 mV!) que el PPSR (menos nA v. 50 y ss.), de forma que los PA de los axones motores superan el umbral. El PPSE se extiende por mecanismo electroiónico por el sarcolema vecino, donde se producen PA por los canales de Na^+ controlados por voltaje y se genera la contracción muscular.

La transmisión sináptica se interrumpe por lo que la ACh de la hendidura sináptica: 1) se degrada con rapidez por la acetilcolinesterasa de la membrana basal subsináptica y 2) $\hat{u}$ lmina fuera de la misma (v. 82).

La PMT puede bloquearse con tóxicos **I fármacos**, con la consiguiente debilidad muscular y parálisis. Por ejemplo, la toxibotulínica inhibe el vaciamiento de las vesículas y el veneno de la cobra α -bungarotoxina bloquea la apertura de los canales. En las cirugías se emplean sustancias parecidas al curare como (+)-tubocurarina para conseguir la relajación muscular. Estas sustancias desplazan la ACh de sus sitios de unión (inhibición competitiva), careciendo por sí solas de efecto despolarizador. Esta inhibición se puede evitar (B1) inhibidores de la colinesterasa, como la neostigmina (decurarización). Aumentan la concentración de ACh en la hendidura, por lo que puede volver a desplazar el curare. Si los inhibidores de la colinesterasa llegan a una sinapsis intacta, el aumento permanente de la concentración de ACh produce una parálisis por despolarización sostenida. Este efecto lo comparan las sustancias parecidas a la ACh (como siwmetonio), que despolarizan como la ACh, pero disminuyen de forma más lenta. La parálisis debe a que los canales de Na^+ del sarcolema se inactivan de forma prolongada por la despolarización sostenida de la PMT (v. 46).

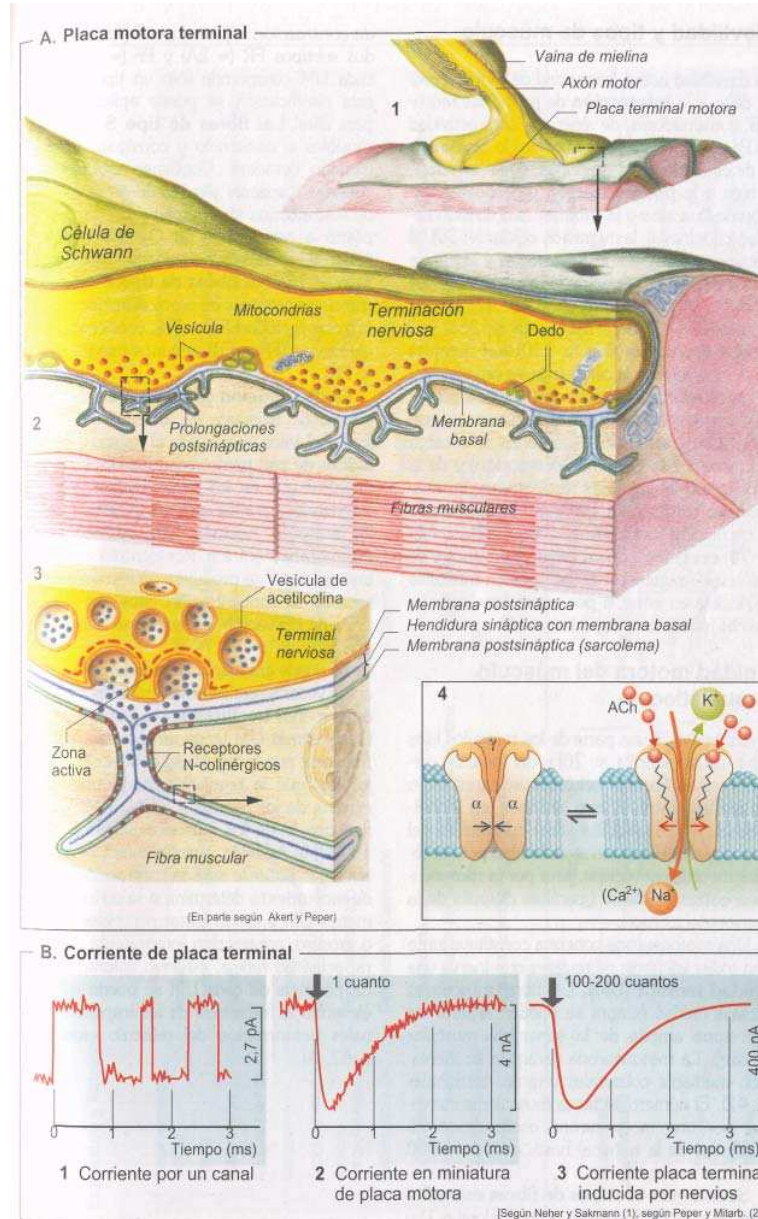


Tabla 2.9 Placa motora terminal

Movilidad y tipos de músculo

La movilidad activa (capacidad de movimiento) se debe a la interacción de proteínas motoras consumidoras de energía (con actividad ATPasa), es decir, de la miosina, la cinesina o la dineína con otras proteínas, como la actina, o bien a la polimerización y despolimerización de la actina y la *tubulina*. La división celular (citocinesis), la migración celular (v. 30), el transporte intracelular de vesículas y la citosis (v. 12 y s.), la movilidad de los espermatozoides (v. 306 y s.), el transporte axonal (v. 42), la electromovilidad de las células pilosas (v. 366) y el movimiento de los cilios (v. 110) son ejemplos de la movilidad de la célula y de las organelas.

La **musculatura** está constituida de células que pueden acortarse en respuesta a un estímulo. La musculatura esquelética se encarga del movimiento corporal (locomoción) y de la convección de los gases respiratorios, la musculatura cardíaca (v. 190 y ss.) se encarga de la circulación sanguínea y la musculatura lisa (v. 70) es el motor de los órganos internos y de los vasos sanguíneos. Estos tipos de músculos se distinguen entre sí por numerosas características funcionales importantes (A).

Unidad motora del músculo esquelético

A diferencia de una parte de los músculos lisos (tipo unidad sencilla, v. 70) y del músculo cardíaco, cuyas fibras (= células musculares) están acopladas entre sí con uniones en hendidura (A, v. 16 y s.), las fibras contráctiles del músculo esquelético no se estimulan por las células musculares vecinas, sino por la motoneurona correspondiente (parálisis después de la sección del nervio!).

Una motoneurona concreta constituye junto con todas las fibras musculares que inerva una unidad motora (**UM**). Las fibras musculares de una unidad motora se pueden repartir en una zona amplia de la superficie muscular (1 cm²). La motoneurona garantiza su inervación mediante colaterales y ramas terminales (v. 42). El número de fibras musculares inervadas por una motoneurona oscila desde 25 (músculos de la mímica) hasta más de 1.000 (músculo temporal).

Se distinguen tres tipos de **fibras musculares**: de contracción lenta (tipo S *[slow]* o 1) y

de contracción rápida (tipo F *[fast]* o 2), con dos subtipos FR (= 2A) y FF (= 2B). CorM cada UM comprende sólo un tipo de fibreB esta clasificación se puede aplicar también para ellas. Las fibras de tipo S son menos sensibles al cansancio y consiguen una coH tracción duradera. Contienen muchas mitfI condrias, capilares y gotas de grasa (depósito de sustrato rico en energía) y mioglobina (depósito a corto plazo de O₂) (fibras rojas tienen un metabolismo oxidativo muy desarrollado (v. 72). Las fibras de tipo F sufren contracciones rápidas de corta duración, se agotan con *facilidad* (FF > FR), contienen mucglucógeno (FF > FR) y menos mioglobina (FF < FR).

La distribución de las fibras cambia según el tipo de músculo: en los músculos «rojos» (como el soleo, que realiza el trabajo de mantenemos de pie) predominan las UM de tipo S, mientras que en los «blancos» (como el gastrocnemio, para las carreras rápidas) lo hacen las de tipo F. Además, estos tipos se pueden *intercambiar entre sí*. Por ejemplo, si en las fibras de tipo F se produjera un incremento crónico de la concentración citosólica de CaM por una activación sostenida, se volverían de tipo S.

Se puede graduar la actividad muscular, porque a veces se activan más unidades motoras y otras menos (reclutamiento distinto de U. Cuantas más UM tenga un músculo, con más *fineza* se puede regular su contracción, lo que justifica que la regulación de la musculatura externa de los ojos (con 2.000 UM) sea más fina que la de los músculos lumbricales (con 100 UM). Además, cuantas más UM se *KiM* ten, más *potente* será la contracción. El tipo de movimiento determina si se reclutan maso menos UM y si son lentos o rápidos (delicado o grosero, contracción intermitente o duradera, actividad refleja, esfuerzo voluntario, etc. La potencia de cada UM se puede aumentar elevando la frecuencia de los impulsos neuronales (tetanización del músculo esquelético, v. 67, A).

A. Estructura y función del músculo cardíaco, esquelético y liso

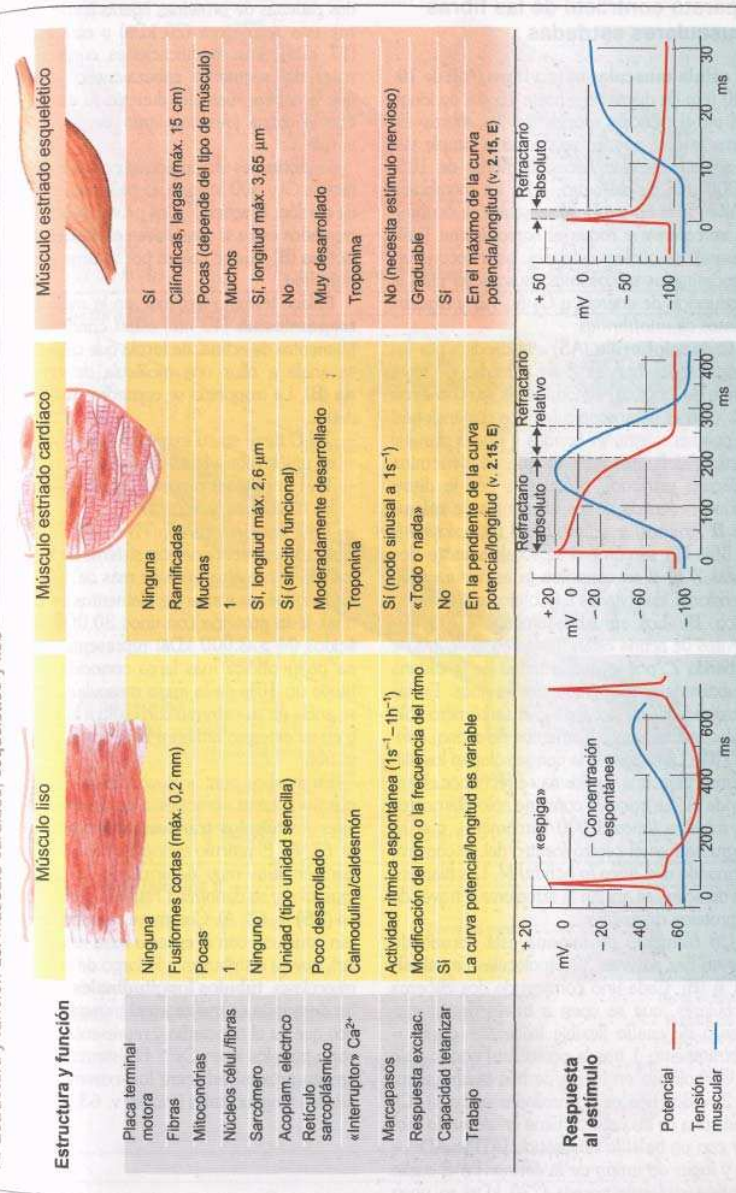


Tabla 2.10 Tipos de músculo, unidad motora

Aparato contráctil de las fibras musculares estriadas

La **célula muscular** es una fibra (A2) de 10-100 mm de diámetro y hasta 15 cm de longitud en el músculo esquelético (las «fibras» de carne que se pueden reconocer a simple vista son en realidad *haces de fibras* de 100-1.000 mm de diámetro; A1). La membrana celular de la fibra (célula) muscular se denomina *sarcolema* y rodea al *sarcoplasma* (citoplasma), los núcleos celulares, las mitocondrias (denominadas sarcosomas), sustancias para la producción de energía u O_2 (v. 72) y algunos cientos de *miofibrillas*.

Cada miofibrilla (A3) está dividida por las denominadas bandas Z en unidades de unos 2 mm de longitud, denominadas **sarcómeros** (B). Con el microscopio (en dos dimensiones) se pueden reconocer bandas y líneas claras y oscuras definidas (por lo que se denomina *músculo estriado*), producidas por la distribución ordenada de los filamentos de **miosina II** (gruesos) y acuna (finos) (B, miosina I, v. 30). Un sarcómero se localiza entre dos líneas Z o, si se considera la estructura tridimensional, dos bandas Z (proteína en forma de disco, B). Los aproximadamente 2.000 filamentos de actina están fijados en el centro de la banda Z, por lo que la mitad de la cadena se extiende a dos sarcómeros vecinos. En las proximidades de la banda Z el sarcómero sólo está constituido por filamentos de actina: banda I (B). La región en la que se solapan los filamentos de actina y miosina se reconoce como banda A. La zona H contiene sólo filamentos de miosina (unos 1.000/sarcómero), que se engruesan en el centro (centro del sarcómero) formando una *línea (o banda) M*. Los filamentos de actina se anclan al sarcolema a través de la proteína *distrofina*.

Un filamento de miosina está constituido por un haz de unas 300 moléculas de **miosina II** (B). Cada uno comprende dos cabezas globulares, que se unen a través de un segmento de *cuello* flexible (cabeza + cuello = subfragmento 1 tras la proteólisis) con la cola de la molécula en forma de hilo (subfragmento 2 = dos hélices α enrolladas entre sí) (C). Cada una de las cabezas tiene un dominio motor con un *bolsillo nucleotídico* (ATP o ADP + P_i) y *lugar de unión de la actina*. En el cuello de esta molécula pesada (220 kDa) se unen

dos cadenas de proteínas ligeras (*cadena ligera*), una reguladora (20 kDa) y otra esencial (17 kDa). Las modificaciones conformacionales del segmento cabeza-cuello permiten que la cabeza «bascule» durante su interacción con la actina (deslizamiento de filamentos; v. 62).

La actina es una molécula proteica globular (actina G) y 400 forman un polímero en forma de cordón, la actina F. Dos protofilamentos entrelazados entre sí constituyen el filamento de actina (B), que se coloca por la larga proteína *nebulina*.

Enlace término-terminal: en la molécula de tropomiosina (40 nm) están confinados los filamentos de actina, de forma que cada 40 nm se ancla a ellos una molécula de troponina (B). La troponina se compone de tres unidades:

- TN-C tiene en su extremo amino dos sitios de unión reguladores para el Ca^{2+} .
- TN-I impide en reposo el deslizamiento de los filamentos (v. 62).
- TN-T interacciona con TN-C, TN-I y actina.

El sarcómero contiene otro sistema de filamentos (B), la proteína titina de más de 1.000 nm de longitud en forma de filamentos (= conetina). Esta proteína con unos 30.000 aminoácidos (M > 3.000 kDa) representa la *caB* na polipeptídica más larga conocida y constituye un 10% de la masa muscular. La titina se ancla en su extremo carboxilo a la banda B y en su extremo amino a la banda Z (función; v. 66).

En muchos puntos el sarcolema es cruzada por unos tubos verticales a las fibrillas musculares: los *túbulos transversales* o sistema T (v. 63, A). El retículo endoplásmico (v. 10) y sil también está muy desarrollado en la célula muscular y se denomina *retículo sarcoplásmico* (RS) (v. 63, A). Constituye cámaras cerradas (sin conexión con el espacio intra ni extracelular), que se distribuyen a lo largo de las fibrillas musculares: *túbulos longitudinales* (v. 63, AM). Su desarrollo es mayor en el músculo esquelético que en el miocardio y representa un *reservorio* para los iones Ca^{2+} . El sistema T se localiza en proximidad entre los extremos de los *túbulos longitudinales* (triada; v. 63, A, B).

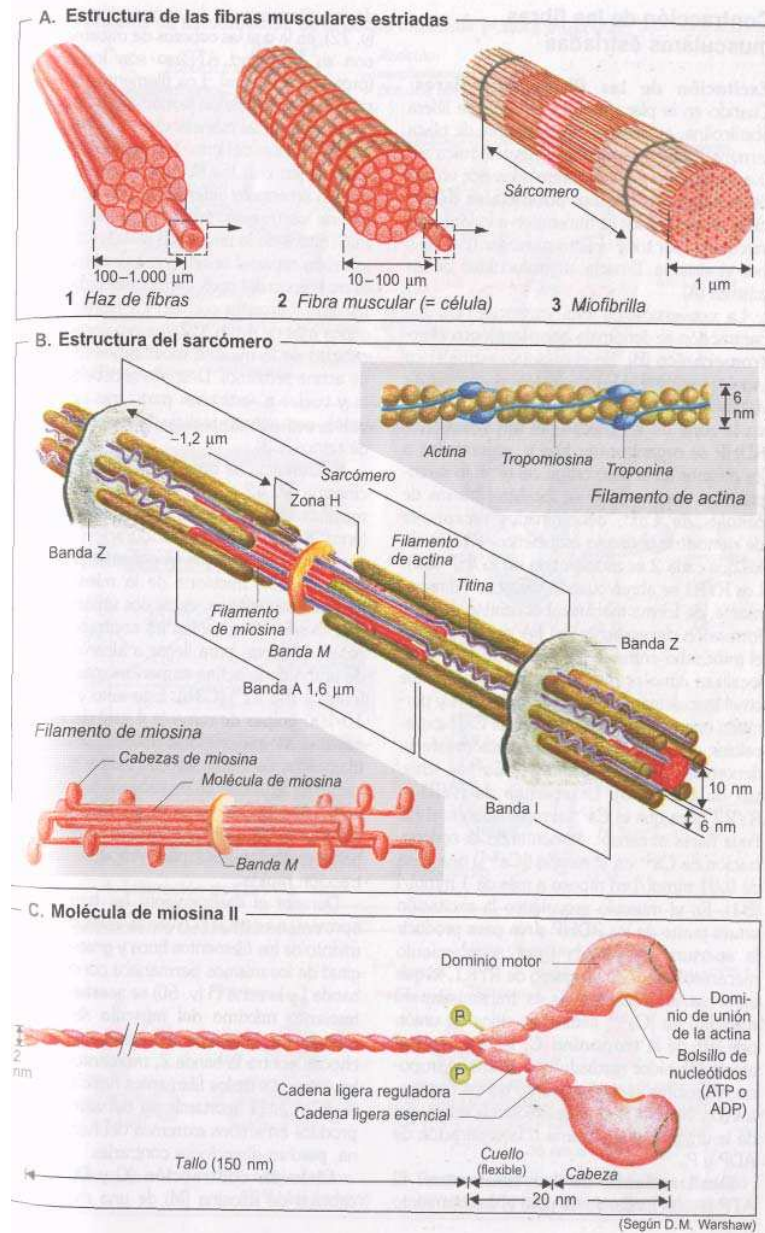


Tabla 2.11 Fibras musculares estriadas

Contracción de las fibras musculares estriadas

Excitación de las fibras musculares: Cuando en la placa motora terminal se libera acetilcolina, se produce una corriente de placa terminal, cuya diseminación electrotonica activa los canales de Na^+ controlados por voltaje del sarcolema (v. 56). Los potenciales de acción así generados se transmiten a lo largo del sarcolema por toda la fibra muscular (2 m/s) y por el sistema T hacia la profundidad de las mismas (A).

La conversión de esta excitación en una contracción se denomina acoplamiento electromecánico (B). En el músculo *esquelético* empieza porque el PA excita los receptores de dihidropiridina sensibles a voltaje (RDHP) en la zona de las triadas del sarcolema. Los RDHP se organizan en filas y, enfrentados a los mismos en la membrana del retículo sarcoplásmico vecino (RS), se localizan hileras de canales de Ca^{2+} , denominados receptores de rianodina (músculo esquelético: RYR1), de los que cada 2 se asocian con un RDHP (B2). Los RYR1 se abren cuando «detectan» directamente (de forma mecánica) el cambio de conformación dependiente del PA del RDHP. En el miocardio enfrente del segmento RDHP se localizan canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje en el sarcolema, que se abren por el PA y permiten una corriente de entrada del Ca^{2+} extracelular, que abre los RYR2 miocárdicos (efecto denominado *efecto gatillo del Ca^{2+}* = «chispa» de Ca^{2+} , B3). La apertura de RYR1 o RYR2 hace que el Ca^{2+} almacenado en el RS fluya hacia el citosol, aumentando la concentración de Ca^{2+} en el mismo ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) que pasa de 0,01 mmol/l en reposo a más de 1 mmol/l (B1). En el músculo esquelético la excitación en un punto de los RDHP sirve para producir la apertura coordinada (¿por acoplamiento mecánico?) de todo un grupo de RYR1, lo que aumenta la seguridad de la transmisión. El aumento de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ satura los sitios de unión de Ca^{2+} de la troponina C, lo que anula el efecto inhibitorio mediado por ella de la tropomiosina sobre el deslizamiento de los filamentos (D). No está claro si se afectan la inhibición de la unión actina-miosina o la separación de ADP y P_i .

Deslizamiento de los filamentos. El ATP resulta fundamental para el deslizamiento

de los filamentos y la contracción muscular (v. 72), en la que las cabezas de miosina (v. 61) con su actividad ATPasa son los motores (proteínas motoras). Los filamentos de miosina II y de actina de un sarcómero (v. 60) están ordenados de tal manera que se pueden deslizar uno dentro del otro. Las cabezas de miosina se unen con los filamentos de actina formando un ángulo determinado (C1). Un cambio de conformación del sitio de unión B nucleótidos de la miosina II (v. 61, C), cuya dimensión espacial se refuerza por el movimiento de la zona del cuello, «dobla» la cabeza de la miosina y arrastra consigo los filamentos delgados más de 4 nm (C2) (en ocasiones las dos cabezas de la miosina movilizan un filamento de actina próximo). Después la cabeza se suelta y vuelve a «estirarse» para, tras una nueva unión con actina, realizar el siguiente «golpe de remo» (C3).

A diferencia de otras proteínas motoras, la cinesina (v. 42 y 58), que con dos cabezas moviliza el microtúbulo «mano sobre mano» (unos 8 nm) (50% de la duración del ciclo es «tiempo de trabajo»: «cociente de actividad» = 0,5), fracciona de la miosina II del músculo esquelético, entre dos uniones de actina, desde 36 nm a (en las contracciones rápidas) 400 nm, para llegar a alcanzar el sitio de unión de la actina «superior» más próximo (entre 10^9 y 12^9) (C3b). Este salto exige unos 10-100 golpes de remo (a 4 nm) de las otras cabezas de miosina que trabajan sobre estos filamentos de actina, lo que indica que el cociente de actividad de las cabezas de miosina II es 0,1-0,01. Este «reparto del trabajo» de las cabezas de miosina también garantiza que una parte esté preparada para empezar una contracción rápida.

Durante el deslizamiento las bandas Z aproximan entre sí y crece la zona de solapamiento de los filamentos finos y gruesos (la longitud de los mismos permanece constante). La banda I y la zona H (v. 60) se acortan. El acortamiento máximo del músculo se produce cuando los extremos de filamentos gruesos chocan contra la banda Z, momento en el que los extremos de los filamentos finos se solapan (v. 67, C). El acortamiento del sarcómero produce en ambos extremos del haz de miosina, pero en direcciones contrarias.

Ciclo de contracción (C y D). Las cabezas de miosina (M) de una molécula

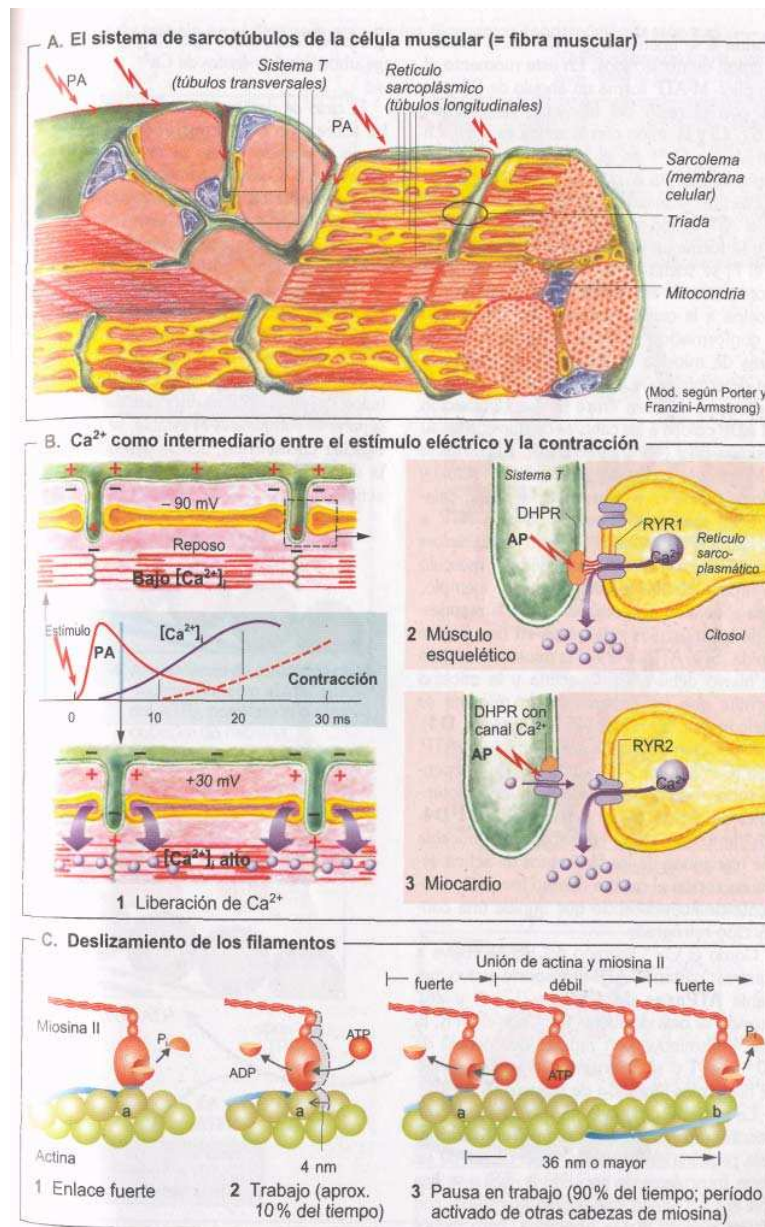


Tabla 2.12 Contracción de fibras musculares estriadas I

miosina II se unen con un ATP en el bolsillo de unión de nucleótidos. En este momento el complejo M-ATP forma un ángulo de 90 grados con el resto del filamento de miosina (v. 61, C) y la unión con la actina es débil. La entrada de Ca^{2+} en el complejo troponina-tropomiosina hace que la actina actúe la ATPasa de la miosina, de forma que se disocia el ATP ligado a la miosina ($\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$) y se forma un complejo A-M-ADP- P_i (D1). Si el P_i se suelta de este complejo, aumenta la constante de asociación entre la actina y la miosina a la cuarta potencia por un cambio de conformación (unión más fuerte) y las cabezas de miosina se inclinan 40° (D2a). Lo que determina que los filamentos de actina y miosina se deslicen entre sí. La eliminación del ADP coloca a las cabezas de miosina en su posición final (45 grados: D2b). El complejo A-M restante es estable («complejo rígido») y sólo se puede convertir de nuevo en un enlace débil mediante la unión de otro ATP a las cabezas de miosina («efecto debilitador» del ATP). La fácil distensibilidad del músculo en reposo resulta fundamental, por ejemplo, para el llenado del corazón y para la respuesta de los músculos extensores en una flexión rápida. Si el ATP se une a la miosina, la unión de nuevo débil entre la actina y la miosina permite que las cabezas de la miosina se vuelvan a poner rectas (45 a 90 grados, D4), la disposición adecuada del complejo M-ATP. Si la $[\text{Ca}^{2+}]$ fuera $>10^{-6}$ mol/l, lo que depende sobre todo de la llegada de nuevos potenciales de acción, se renueva el ciclo D1-D4. Por tanto, no todas las cabezas de miosina que fraccionan de los filamentos de actina están en acción al mismo tiempo (pequeño «cociente de actividad»), lo que impide una contracción retrógrada.

Como el Ca^{2+} liberado del RS se vuelve a bombear gastando ATP (transporte activo mediante ATPasas de Ca^{2+} ; v. 17, A y 26). Cuando se deja de liberar Ca^{2+} por el RYR, la $[\text{Ca}^{2+}]$ disminuye con rapidez por debajo de 10^{-6} mol/l y se interrumpe el deslizamiento de filamentos (posición de reposo, D).

La relajación muscular después de una contracción rápida se acelera con parvalbúmina. Esta proteína se encuentra en el citosol de las fibras musculares de tipo 2(F) (v. 58) y se liga con el Ca^{2+} (intercambiándolo por Mg^{2+}) con mayor afinidad que la troponina, pero menor

que la ATPasa de Ca^{2+} , por lo que actúa como un amortiguador «lento» de Ca^{2+} .

El ciclo de deslizamiento descrito es aplicable sobre todo a una **contracción isotónica**, es decir, cuando existe un acortamiento real del músculo. Cuando se trate de una contracción isométrica potente (aumento de la tensión muscular sin acortamiento claro) en el proceso de deslizamiento interviene el denominado **componente elástico en serie** del músculo. El complejo A-M-ATP (D3) se convierte posiblemente de forma directa en el complejo A-M-ADP- P_i (D1). En el músculo del organismo no se fabrica ATP; por tanto, cuando no se puede bombear de nuevo el Ca^{2+} hacia los túbulos longitudinales ni disponer de ATP para separar el complejo A-M estable, se produce rigidez cadavérica, que se desencadena por la disolución de las moléculas de miosina.

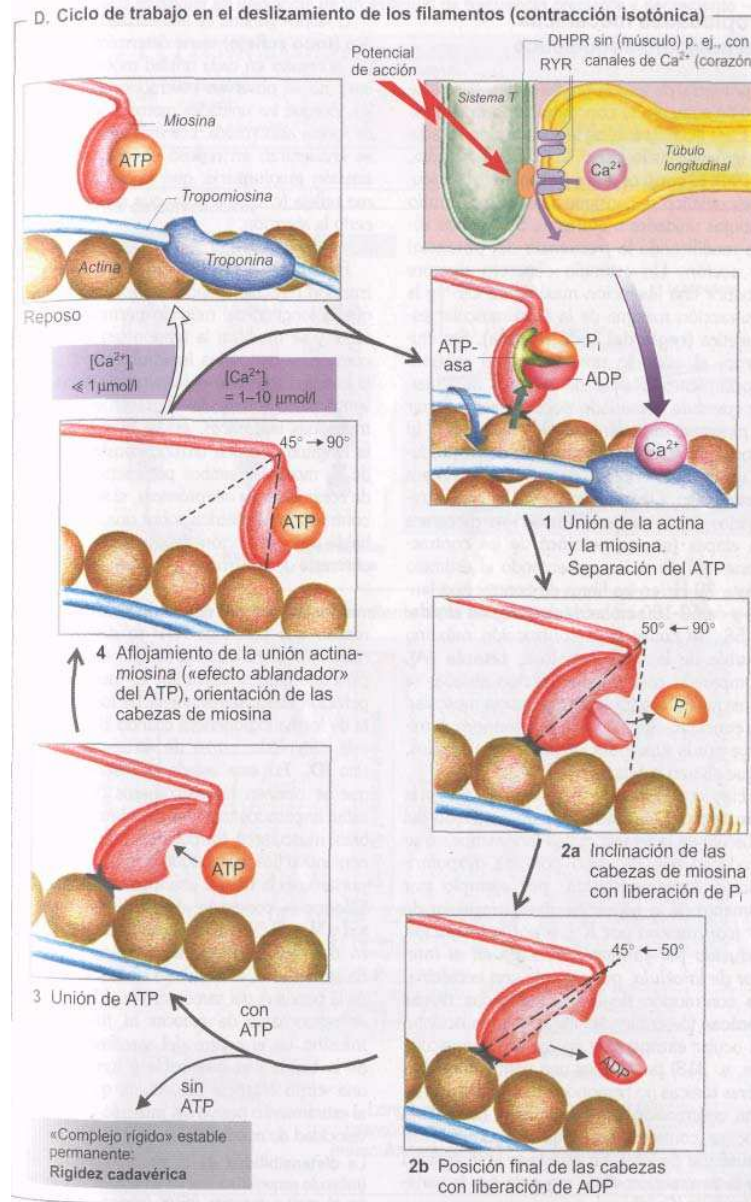


Tabla 2.13 Contracción de fibras musculares estriadas II

Propiedades mecánicas del músculo esquelético

El potencial de acción producido en el músculo (PA) aumenta la concentración intracelular de Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) e inicia la contracción muscular (músculo esquelético, v. 63, B; miocardio, v. 194). El control de la potencia del músculo esquelético se consigue a veces *reclutando* distintas unidades motoras (v. 58) y otras veces modificando la *frecuencia del potencial de acción*. Un estímulo concreto siempre produce una liberación máxima de Ca^{2+} y la contracción máxima de la fibra muscular esquelética (**regla del todo o nada**). Sin embargo, el estímulo no consigue el máximo acortamiento posible de la fibra muscular, porque dura demasiado poco para conseguir el mayor deslizamiento de los filamentos. El acortamiento sólo aumenta cuando se produce un segundo estímulo después de la primera contracción. De este modo, los estímulos repetidos producen una *sumación mecánica* en etapas (superposición) de las contracciones (A). Si se va aumentando el estímulo (hasta 20 Hz en las fibras de contracción lentas y de 60-100 en las de contracción rápida; v. 58), se consigue la contracción máxima posible de la unidad motora: **tetania** (A). Comparado con una contracción aislada, se consigue así cuadruplicar la potencia muscular. La concentración de Ca^{2+} , que siempre disminuye por la superposición entre los estímulos, sigue alta en la tetania.

Hay que distinguir la *rigidez* (v. 64) y la *contractura*, un acortamiento sostenido del músculo de la tetania. Estos fenómenos no se producen por PA, sino por una *despolarización local sostenida*, por ejemplo por aumento de la concentración extracelular de K^+ (contractura por K^+), o por la *liberación inducida por fármacos de Ca^{2+} en el interior de la célula*, por ejemplo con la cafeína. La contracción de las denominadas fibras tónicas (determinadas fibras en la musculatura ocular extrínseca y en los husos musculares, v. 318) también es una contractura. Las fibras tónicas no responden a un estímulo con una contracción de tipo todo o nada, sino que se contraen según la *despolarización* (ausencia de PA!). En este caso la intensidad de la contracción viene regulada por la variación de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

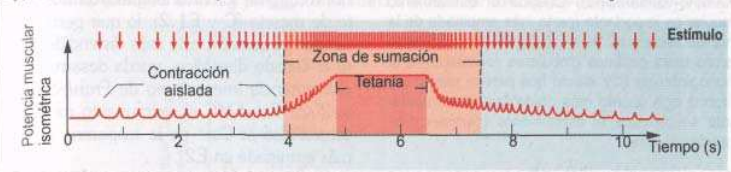
El «tono» general de la musculatura esquelética (tono **reflejo**) viene determinado por IB PA normales en cada unidad motora. En este caso no se observan contracciones individuales, porque las unidades motoras se estimulan de forma asincrónica. Los músculos posturales se encuentran en reposo en este *estado de tensión* (no unitaria, que se controla de forma refleja (v. 318 y ss.) y que aumenta al llamar la atención.

Formas de contracción (B). Una contracción muscular puede ser isométrica, en que la longitud del músculo permanece constante y se modifica la tensión (en el caso del corazón se denomina *isouoiumétrica*, porque la longitud muscular determina el volumen del ventrículo o la aurícula). También existen contracciones isotónicas, en las que se modifica la longitud con una tensión constante. Cuando se modifican ambos parámetros, se hablan de contracciones auxotónicas, si se añade una contracción isométrica sobre una isotónica; habla de contracción *de choque* y si fuera al contrario de contracción *de apoyo*.

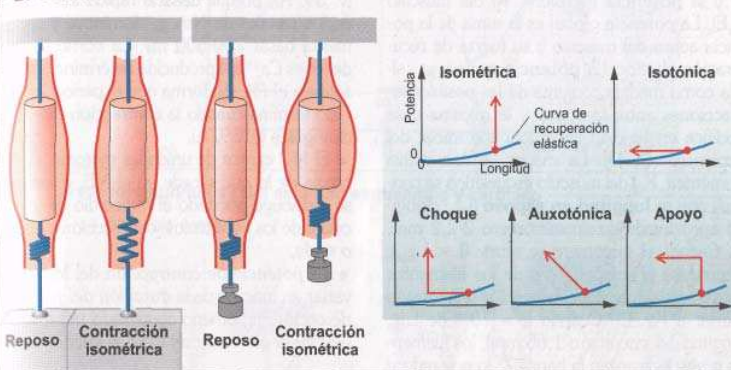
Elasticidad del músculo. Un músculo en reposo que contenga ATP se deja distender como una goma elástica, sin que se necesite al principio mucha fuerza (D, E, fuerza de recuperación elástica), aunque dicha fuerza aumenta de forma exponencial cuando el músculo está distendido: *curva de recuperación elástica* (D). En este estado de estiramiento, que se oponen los sarcómeros desplazables están implicados tanto las membranas de las bras musculares (sarcolema) como el tejido conjuntivo (fascia), aunque la molécula más importante es la *titina*, una molécula distensible filiforme (= conectina, de 1.000 nm de longitud y $M_r = 3-3,7$ MDa), incluida en el sarcómero (6 moléculas/filamento de miosina). La titina se ancla en el filamento de miosina a nivel de la banda A del sarcómero (v. 61, B), donde es responsable de colocar el *filamento de miosina* en el centro del sarcómero; a nivel de la banda I es distensible y funciona con una «cinta elástica» molecular, que se opone al estiramiento pasivo del músculo y controla la velocidad de acortamiento del mismo.

La distensibilidad de la *titina* hasta 10 veces (músculo esquelético, menos en el cardíaco) se basa en el *motivo repetido PEVK* (código para prolin-

A. Potencia muscular en presencia de un estímulo de frecuencia creciente y decreciente



B. Formas de contracción



C. Potencia muscular isométrica dependiente de la longitud del sarcómero

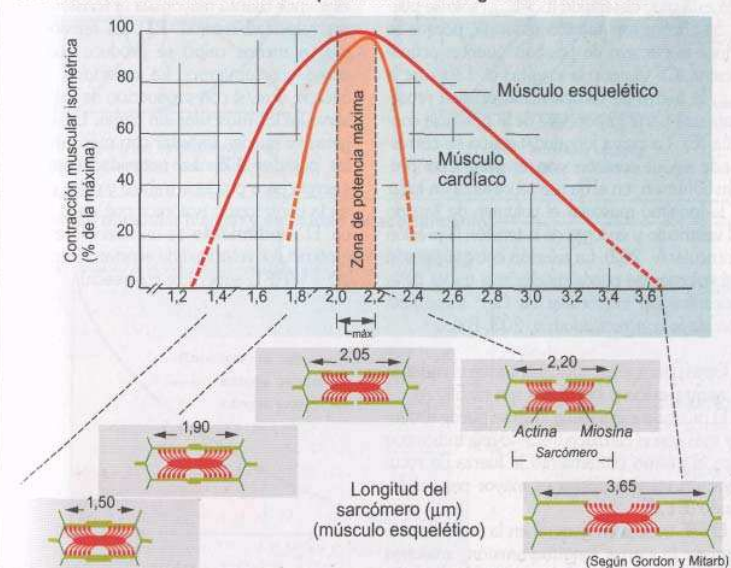


Tabla 2.14 Mecánica del músculo esquelético I

glutamato-valina-lisina). Cuando el estiramiento muscular es importante (parte más empinada de la curva de recuperación elástica; D) se despliegan además unas cadenas globulares (*dominios de la inmunoglobulina C2*), efecto que parece retrógrado de forma que cuanto más rígido sea, más rápidamente se produce el estiramiento (característica «amortiguadora»).

Existe una estrecha relación entre la longitud (L) y la potencia («tensión», K) del músculo (C.E). La *potencia global* es la suma de la potencia activa del músculo y su fuerza de recuperación elástica. La potencia activa se calcula como medida conjunta de las posibles interacciones entre la actina y la miosina y se modifica en función de la longitud inicial del sarcómero (C, D). La mayor tensión activa (isométrica, K_0) del músculo esquelético se consigue con su longitud **en reposo** (L_{1113K} ; longitud aproximada de un sarcómero 2-2,2 mm; C). Cuando el sarcómero se acorta ($L < L_{013K}$), se produce el solapamiento de los filamentos finos y sólo se consigue desarrollar una tensión inferior a K_0 (C). Cuando $L = 70\%$ de L_{max} (longitud del sarcómero 1,65 mm), los filamentos gruesos alcanzan la banda Z, lo que reduce aún más K. Por el contrario, cuando un músculo está muy distendido ($L > L_{111J}$ sólo se puede desarrollar una tensión reducida, porque se reduce el número de posibles puentes actina-miosina (C). Cuando la longitud es 130% de la L_{max} la fuerza de recuperación elástica representa una parte importante de la potencia conjunta (E). La curva longitud/tensión se corresponde en el corazón con el diagrama *presión/volumen*, en el que se representa en lugar de la longitud muscular el volumen de llenado del ventrículo y en lugar de la tensión la presión ventricular (v. 202). La relación entre la presión y el volumen se puede modificar a través de la concentración intracelular de Ca^{2+} (*modificación de la contractilidad*; v. 203, B2).

Otras diferencias funcionales entre el **músculo esquelético y cardíaco** son (v. 59, A):

» El músculo esquelético (ME) se puede distender más que el cardíaco (MC), lo que indica que para el mismo estiramiento la fuerza de recuperación elástica pasiva es mayor para el segundo (E1,2).

» El ME trabaja en general en la zona de *meseta de la curva longitud/tensión*, mientras que el MC lo hace en la pendiente (mitad infe-

rior a L_{max}) de su curva longitud/tensión caída de meseta (C y E1,2), lo que permite M aunque el corazón esté más distendido durante el llenado diastólico, pueda desarrollar tilcha potencia (mecanismo de Fran/c-Sfar/ijJ v. 202). En el MC el estiramiento modifica! sensibilidad al Ca^{2+} de la troponina (= curvi más empinada en E2).

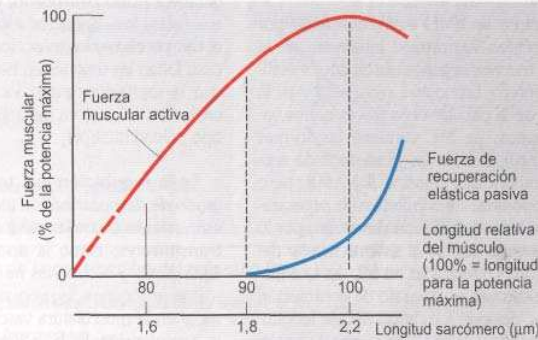
* El PA del MC dura más que el derB (v. 59, A), porque dada la rápida inactivación de los canales de Na^+ g_K disminuye y g_{Ca} aumenta hasta 200-500 ms. La corriente lentij de iones Ca^{2+} así producida determina una- seta en el PA, de forma que el periodo refrac- tario termina cuando la contracción casi se - extinguido (v. 59, A).

» El MC carece de unidades motoras. A d- renda de lo que sucede en el ME, el estim- se distribuye por todo el miocardio de la afl- cula y de los ventrículos: *confracción del todo o nada*.

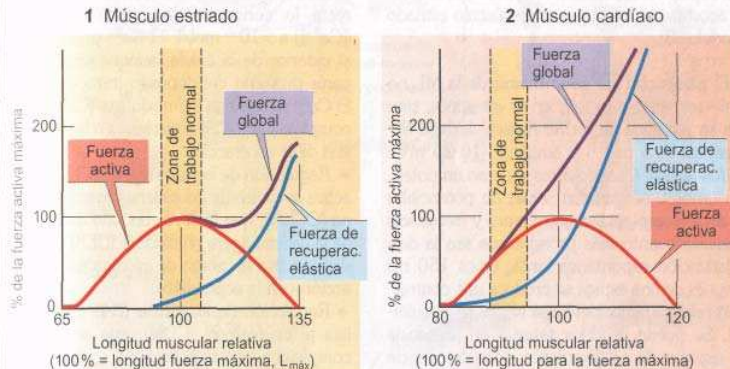
* La *potencia de contracción* del MC pueB variar en función de la duración del *poter^B de acción*, fenómeno controlado por los cam- bios en la *corriente* de Ca^{2+} al interior celuM

La velocidad de una contracción isotónica es menor cuanto mayor sea la tensión (diagri- ma velocidad/tensión; FI). La tensión mH- ma (+ menos calor) se produce cuando - existe acortamiento. La *velocidad máxim* (bíceps: 7 m/s) con producción de calor se B- serva en los *músculos sin carga*. Las cargas- geras se pueden levantar con más rapidez qí- las pesadas (F2). La necesidad conjunta - energía para producir trabajo y calor es may- en la contracción isotónica que en la isomí- ca. El rendimiento de un músculo es tensf- (potencia) χ velocidad de acortamiento ($N \cdot A$ $S^d = W$) (FI, superficie coloreada).

D. Componentes activo y pasivo de la fuerza muscular (músculo esquelético)



E. Curvas longitud/fuerza del músculo esquelético y cardíaco



F. Fuerza muscular (carga) y velocidad de acortamiento

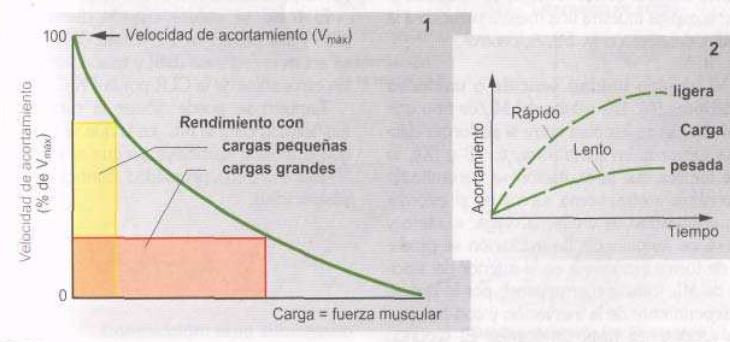


Tabla 2.15 Mecánica del músculo esquelético II

Musculatura lisa

La musculatura lisa (ML) está constituida por capas de células fusiformes. Interviene en la función de muchos órganos (estómago, intestino, vejiga, útero, bronquios, ojos, etc.) y en la regulación de la circulación a través de los vasos sanguíneos. La ML contiene las formas para el músculo liso de los filamentos de actina F, tropomiosina y miosina II (v. 60), pero faltan la troponina, las miofibrillas, la organización en sarcómeros (ausencia de estrias, por lo que se denomina «liso») y el sistema tubular desarrollado (otras diferencias en 59, A). Los filamentos constituyen un aparato de contracción laxo, que se dispone a lo largo del eje longitudinal de la célula y se ancla en placas de anclaje en forma de discos, que unen a las células ML de forma mecánica entre sí. La ML se puede acortar mucho más que el músculo estriado (modelo, B).

El potencial de **membrana** de la ML no suele ser estable (p. ej., en el intestino), sino que se modifica de forma rítmica de baja frecuencia (3-15 min⁻¹) y amplitud (10-20 mV): *ondas lentas*. Cuando éstas superan un potencial umbral, se generan salvas de potenciales de acción (espigas), cuyo número y frecuencia aumenta cuanto más pronunciada sea la despolarización espontánea lenta. Unos 150 ms después de una espiga se produce una contracción relativamente perezosa (v. 59, A, izquierda). Se puede producir tetania en presencia de espigas de relativamente poca frecuencia (v. 66). Por tanto, el músculo liso se encuentra en un estado sostenido de contracción más o menos intensa: tono. En algunos músculos lisos, la espiga muestra una meseta parecida a la del PA del corazón (v. 59, A, centro).

ML de tipo unidad sencilla o unidades múltiples (A). Las células del ML de tipo unidad sencilla se acoplan entre sí de forma eléctrica (uniones en *hendidura*; v. 18 y 50), lo que implica que la excitación se transmite de una célula a otra, como sucede en el estómago, el intestino, el uréter, la vejiga, el útero y los vasos sanguíneos. La excitación se produce de forma autónoma en el interior del sincitio de ML (células marcapasos), por lo que es *independiente* de la innervación y con frecuencia espontánea (tono miógeno). El segundo

tipo de ML se excita a través de los nervios vegetativos (tono *neurógeno*) y se localiza en arteriolas, los conductos espermáticos, el cuerpo ciliar y los músculos del vello. En este caso faltan las uniones en hendidura, de forma que la excitación queda localizada, igual a la en la unidad motora del músculo esquelético. Tipo unidad múltiple.

En la regulación del tono intervienen el *grado de despolarización* (despolarizador! por estiramiento o por las células marcapasos), los transmisores, como la acetilcolina o la noradrenalina, y numerosas hormonas (en el útero: los estrógenos, la progesterona y la oxitocina, y en la musculatura vascular: la histamina, la angiotensina II, la adurretina, la serotonina, la bradicinina). Estos estímulos aumentan el tono cuando elevan de forma directa o indirecta la concentración citosólica de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) a $>10^{-6}$ mol/l. El Ca^{2+} procede desde el exterior de la célula, aunque una pequeña parte proviene del depósito intracelular (BI). El Ca^{2+} se liga a la calmodulina (CM; B2) y el complejo Ca^{2+} -CM interviene en las siguientes vías de la contracción:

* Regulación de la miosina II (B3): Ca^{2+} -CM activa la cinasa de las cadenas ligeras de miosina (CCLM), que fosforila un sitio determinado de la cadena ligera reguladora (CLR) de la miosina y activa la cabeza de miosina para la interacción con la actina (B6). » Regulación de la actina (B4): Ca^{2+} -CM se liga al *caldesmón* (CDM), que se suelta del complejo actina-tropomiosina y deja libertad para el deslizamiento de los filamentos (B6). También puede ocurrir que se fosforile CDM por la proteincinasa C (PK-C) (B5).

El tono se reduce cuando disminuye $[Ca^{2+}]_i$, por debajo de 10^{-6} mol/l (B7), cuando se activa la fosfatasa (B8) y cuando se fosforilan otros sitios de la CLR por la PK-C (B9).

También se puede dibujar la curva longitud/tensión para el ML, en la que se reconoce que la tensión disminuye sin que se modifique el estiramiento, propiedad conocida como *plasticidad*.

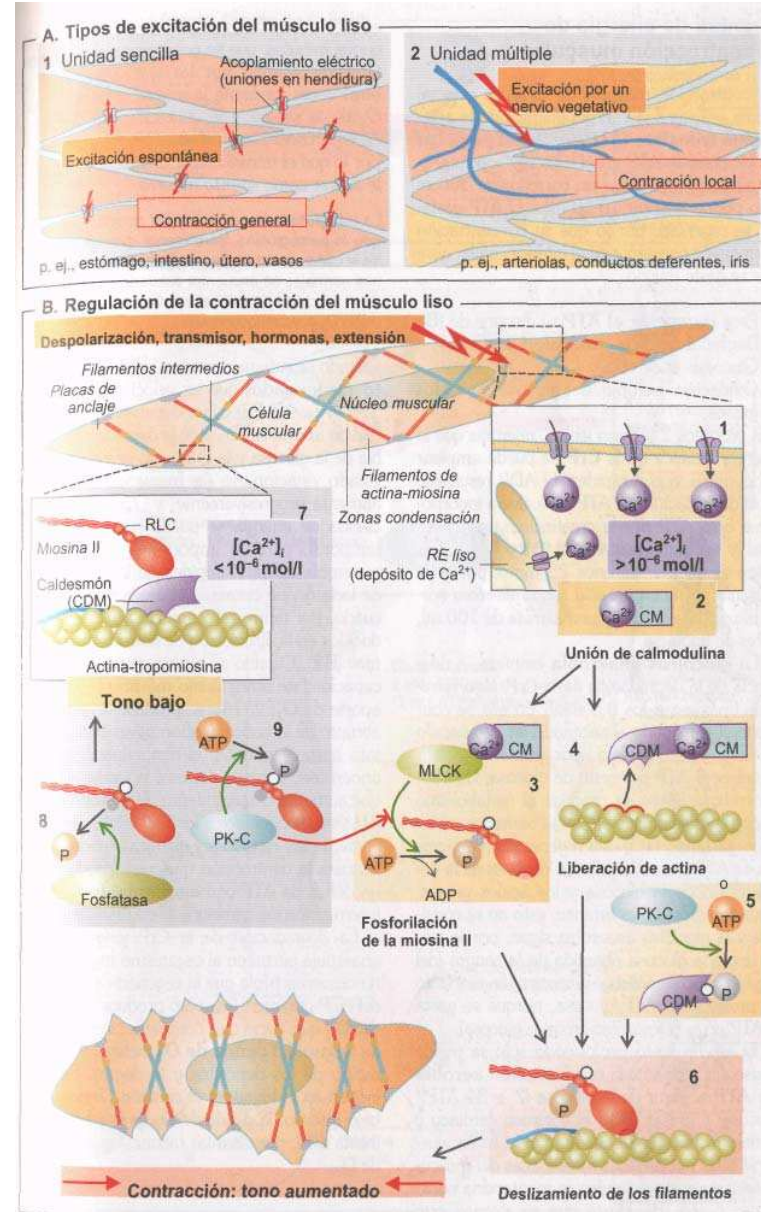


Tabla 2.16 Músculo liso

Fuentes de energía de la contracción muscular

La contracción muscular se produce directamente gracias a la energía química de la adenosina trifosfato (ATP) (A y v. 40 y 64). Las provisiones de ATP en el músculo son muy limitadas, de forma que un corredor de 100 m sólo podría avanzar 10-20 más. El ATP gastado se regenera, por lo que su concentración permanece constante en el interior celular aunque se gaste mucho.

Para regenerar el ATP se dispone de (B):

1. Degradación de la creatinafosfato (CrP).
2. Glucólisis anaerobia y
3. Oxidación aerobia de glucosa y ácidos grasos.

Los procesos 2 y 3 son lentos, mientras que la energía química de la CrP se puede emplear en el músculo con rapidez. El ADP resultante de la degradación del ATP se vuelve a incorporar a otro ATP por la creatinasa mitocondrial (y se libera creatina. Cr) (B1 y v. 40). Las reservas de CrP de unos 25 mmol por g de músculo permiten un alto rendimiento a corto plazo (10 a 20 s, en una carrera de 100 m), antes de agotarse.

La glucólisis anaerobia empieza, a diferencia de la degradación de la CrP, algo retrasada (máximo a los 0.5 min). En ella se convierte el glucógeno almacenado en el músculo en ácido láctico pasando por glucosa-6-fosfato (produce 3 ATP por resto de glucosa; B2). En un trabajo ligero se produce el metabolismo poco rentable del lactato en el corazón y el hígado gastando H^+ y esta regeneración anaerobia de ATP se produce 1 min después de la degradación de la glucosa y los ácidos grasos. Cuando el trabajo es intenso, esto no se consigue y la glucólisis anaerobia sigue, por lo que se degrada glucosa obtenida de la sangre (del hígado: glucogenólisis o gluconeogénesis) (sólo se producen 2 ATP/glucosa, porque se gasta 1 ATP en la 6-fosforilación de la glucosa).

El rendimiento prolongado sólo se puede conseguir mediante la regeneración aerobia de ATP a partir de la glucosa (2 + 34 ATP/glucosa) y grasas (B3). El volumen cardíaco y la respiración tienen que aumentar hasta ajustarse a las necesidades metabólicas del músculo (la frecuencia del pulso se mantendría constante; v. 75, B). Hasta que se alcanza este

equilibrio (estado estacionario), transcurren algunos minutos, que se compensan a veces obteniendo energía por las vías anaerobias! otras veces mediante la mayor extracción $< JM$ O_2 de la sangre y la utilización del depósH de O_2 a corto plazo del músculo (mioglobirj por lo que el tránsito entre ambas fases se sJB le definir como «punto muerto».

La mioglobina tiene una mayor afinidad por el CB que la hemoglobina, pero menor que las enzimas de la cadena respiratoria, de forma que en condiciH nes normales se encuentra saturada de O_2 y cuando el aporte de O_2 arterial sea escaso puede ceder dicho O_2 a las mitocondrias.

Cuando se supera el umbral del rendimiento prolongado, que en velocistas puede $s < m$ 370 W (= 0,5 PS) y que depende de la velocidad de aporte del O_2 y de la degradación aerobia de la glucosa y la grasa, no se consigue [B estado estacionario (la frecuencia del pul aumenta progresivamente; v. 75. B). La deficiencia de energía se puede cubrir de forritemporal, pero la importante regenerad J anaerobia del ATP impide que la degradado de lactato (que consume H^+) siga el ritmo adecuado. Por tanto, se acumulan iones H^+ , pr<B ducidos en la disociación de ácido láctico a lactato (B2). Cuando se supera un 60-65% de la capacidad de rendimiento máximo (= máxinB aporte de O_2 ; v. 74), se produce un aumento abrupto de la concentración plasmática de lactato hasta 4 mmol/l. el denominado umbral anaerobio, a partir del cual no cabe esperar que aumente el rendimiento. El descenso del pH sistémico (acidosis láctica) inhibe progreb vamente las reacciones químicas fundamentales para la contracción muscular, producirB un déficit de ATP con agotamiento rápido: interrupción del trabajo.

La degradación de la CrP y la glucólisis anaerobia permiten al organismo mantener el rendimiento triple que la regeneración aerolBB del ATP durante 40 s, pero produce un déficit de O_2 que tiene que compensarse en la fase de reposo. La deuda de O_2 incluye la regerBJ ración de los depósitos y la degradación d lactato en el hígado y el corazón. Tras un traBJ bajo intenso, la deuda de O_2 es mucho masB (hasta 20 l, por distintas razones) que el déficit de O_2 .

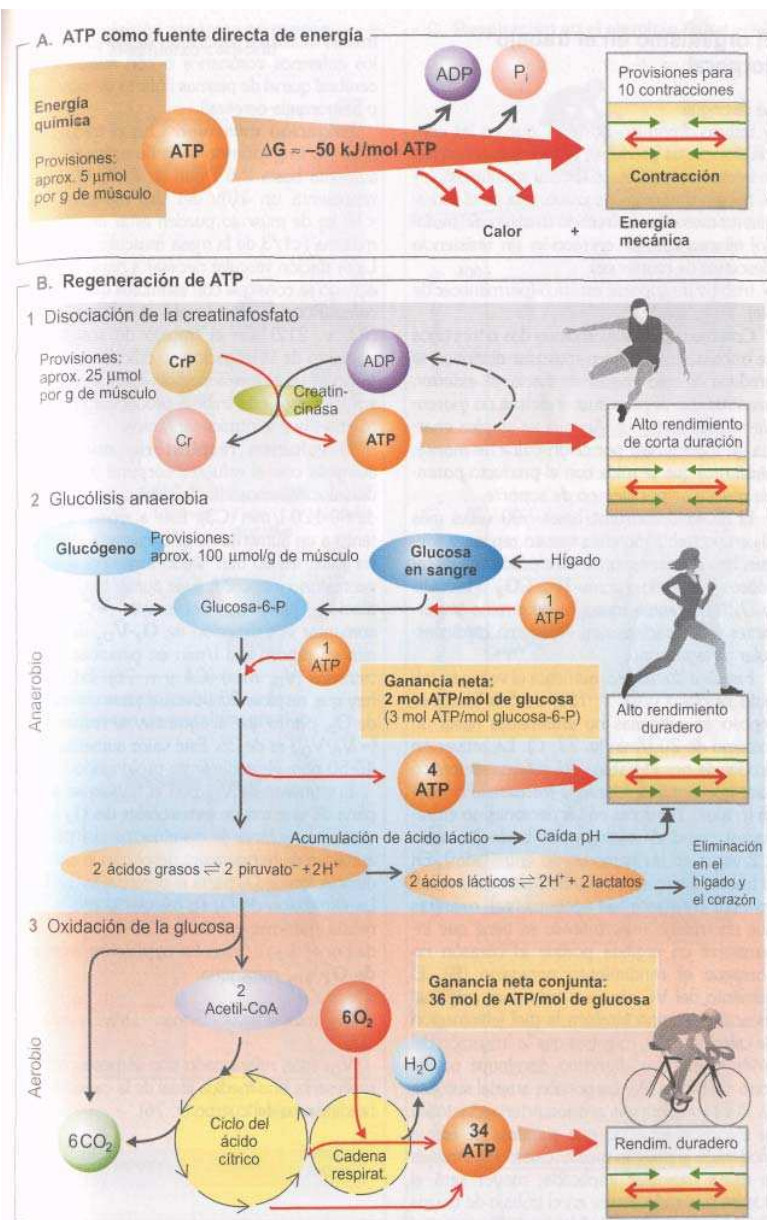


Tabla 2.17 Fuentes de energía

El organismo en el trabajo corporal

Se distingue:

» trabajo *dinámico positivo*, que en las contracciones que producen trabajo y la relajación se intercambia (p. ej., al escalar montañas), » trabajo *dinámico negativo*, que en el estiramiento muscular de frenado (trabajo de *frenado*) alterna con la contracción sin resistencia (descenso de montañas), * *trabajo de soporte estático* (permanecer de pie).

Con frecuencia se combinan dos o tres tipos de trabajo. En el trabajo muscular dinámico se produce trabajo mecánico hacia el exterior, mientras que al permanecer de pie no (potencia χ distancia = 0). Aunque se emplea energía (se intercambia por calor: *calor de mantenimiento*) que se mide con el producto *potencia muscular por tiempo de soporte*.

El músculo consume hasta 500 veces más O_2 en un trabajo intenso que en reposo y además hay que transportar más productos metabólicos generados, como H^+ , CO_2 y lactato (v. 72). El trabajo muscular determina importantes modificaciones en el sistema cardiovascular y respiratorio.

Frente a un trabajo, aumenta el volumen minuto cardíaco (VC); v. 186) de 5-6 l/min en reposo en personas no entrenadas hasta un máximo de 20 l/min (v. 77, C). La activación producida por el trabajo del sistema simpático hace que aumenten tanto la *frecuencia cardíaca* (/; máx. 2,5 veces en las personas no entrenadas) como el volumen por latido (V; máx. 1,2 veces en las personas no entrenadas). En el trabajo ligero o intermedio / alcanza un nuevo valor constante (sin agotamiento), mientras que un trabajo *muy intenso* se tiene que interrumpir en seguida porque el corazón no consigue el rendimiento necesario (B). El aumento del VC sirve no sólo para irrigar el músculo (A), sino también la piel (eliminación de calor; v. 222), mientras que la irrigación del riñón y el *tubo digestivo* disminuye por el tono simpático (A). La presión arterial sistólica (v. 206) aumenta y la presión arterial diastólica se mantiene igual, lo que aumenta de forma moderada la presión media. Cuanto menor sea la masa muscular implicada, mayor será el aumento, siendo mayor en el trabajo de brazos (remo) que de piernas (bicicleta). Por esto, el

trabajo de brazos supone un riesgo mayor para los enfermos coronarios o con aterosclerosis cerebral que el de piernas (infarto de miocardio o hemorragia cerebral).

Irrigación muscular. Con el trabajo máximo, la irrigación de 1 kg de músculo activo aumenta hasta 2,5 l/min (v. 213, A), lo que representa un 10% del VC máximo. Sólo < 10 kg de músculo pueden estar en actividad máxima (< 1/3 de la masa muscular conjunta). La dilatación vascular necesaria para aumentar el riego se consigue con estímulos químicos B cales (PcO_2 , T, PO_2 , J-, pH I) y liberación de NO; v. 212). En el trabajo de sostén el aumento de la irrigación se dificulta porque el músculo tenso presiona sobre sus propios *vm* sos; por eso, este trabajo produce agotamiento antes que el rítmico-dinámico.

El **volumen respiratorio minuto** V_1 aumenta con el esfuerzo corporal (CI) desde un valor de reposo de 7,5 l/min a un máximo de 90-120 l/min (C3). Este aumento se debe tanto a un aumento de la frecuencia respiratoria (máx. 40-60 min^{-1} ; C2) como del volumen ventilatorio (máx. 2 l). Este aumento de la ventilación, junto con el mayor VC, puede aumentar la extracción de O_2 - V_{O_2} de 0,3 l/min en reposo a 3 l/min en personas no entrenadas (V_{O_2} máx) (C4 y v. 76). En reposo hay que respirar 25 l de aire para obtener 1 l de O_2 , por lo que el *equivalente respiratorio* ($= V_E/V_{O_2}$) es de 25. Este valor aumenta hasta 40-50 para el rendimiento prolongado.

El aumento de V_{O_2} con el trabajo se acomoda a una mayor extracción de O_2 en los capilares tisulares (la disminución del pH y JB aumento de temperatura desplazan la curva de disociación de O_2 hacia la derecha, v. 129, B). La extracción de O_2 se calcula como la diferencia arteriovenosa de O_2 ($DAVO_2$) multiplicada por el flujo (l/min). La captación máxima de O_2 - V_{O_2} máx sería:

$$V_{O_2} \text{ máx} = f_{\text{máx}} \cdot Sv_{\text{máx}} \cdot DAVO_2 \text{ máx} \quad |$$

V_{O_2} máx relacionado con el peso corporal representa una medida ideal de la capacidad de rendimiento del cuerpo (v. 76).

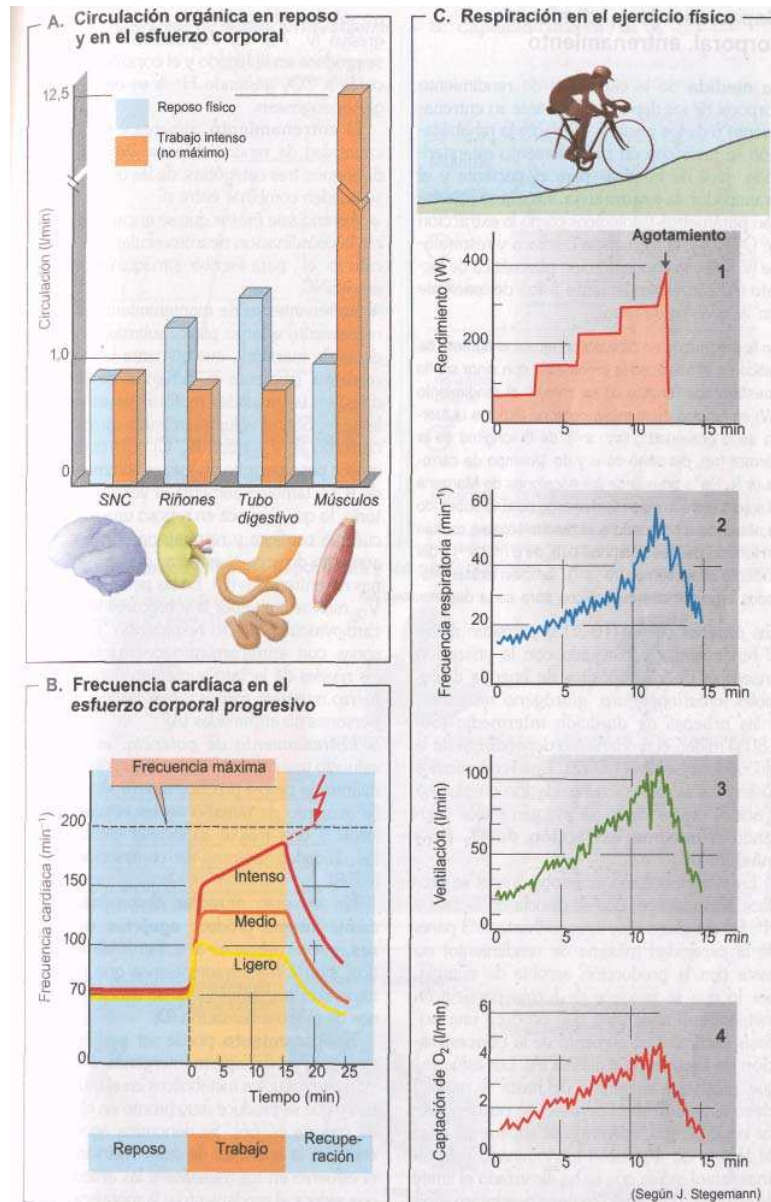


Tabla 2.18 Esfuerzo corporal

Capacidad de rendimiento corporal, entrenamiento

La medida de la capacidad de rendimiento corporal de los deportistas durante su entrenamiento o de los pacientes durante la rehabilitación se mide con un procedimiento estandarizado, fácil de emplear para el paciente y el examinador: la **ergometría**. En ella se relacionan parámetros fisiológicos como la extracción de O_2 (V_{O_2}), la frecuencia cardíaca y respiratoria (v. 74) y la concentración plasmática de lactato (A) con el rendimiento físico del paciente (en W o WAg de peso).

En la *ergometría en bicicleta* se ajusta el número de vatios en el freno; en la *ergometría con cinta sin fin* cuesta arriba (ángulo α) se calcula el rendimiento (W) en función de la masa corporal (kg), de la fuerza de la gravedad g ($m \cdot s^{-2}$), de la longitud de la carrera (m), del seno de α y de $1/\text{tiempo de carrera}$ (s^{-1}). En la *prueba de los escalones* de Margaria el sujeto corre lo más rápidamente posible subiendo la altura de un peldaño y el rendimiento se calcula en función del peso corporal (kg), de g ($m \cdot s^{-2}$) y del cociente altura/tiempo ($m \cdot s^{-1}$). También existen métodos ergométricos específicos para cada deporte.

Las pruebas cortas (10-30 s) permiten medir el rendimiento, conseguido con la utilización anaerobia de los depósitos de energía disponibles (creatina/fosfato, **glucógeno muscular**) y las pruebas de *duración intermedia* (30-180 s) miden el rendimiento dependiente de la glucólisis anaerobia (v. 72). Los rendimientos sostenidos aerobios (con oxidación de glucosa y ácidos grasos libres) se estiman mejor valorando la **máxima** extracción de O_2 ($V_{O_2 \text{ max}}$) (v. 74).

En el metabolismo anaerobio inicial se produce ácido láctico, que se disocia en lactato y H^+ . En el trabajo muy intenso (hasta 2/3 partes de la capacidad máxima de rendimiento) no basta con la producción aerobia de energía, por lo que se produce de forma paralela un metabolismo anaerobio que produce una acidosis (láctica) y un aumento de la concentración de lactato en el plasma (A). Los esfuerzos que provocan aumentos de hasta 2 mmol/l (denominado **umbral anaerobio**) se pueden tolerar largo tiempo, mientras que superar un nivel de lactato de 4 mmol/l (denominado **umbral anaerobio**) indica que se ha alcanzado el límite de esfuerzo. El trabajo se tiene que interrumpir

no sólo por el lactato, sino por la acidosis p_{H^+} gresiva (v. 74). La degradación del lactato se produce en el hígado y el corazón, donde se oxida a CO_2 gastando H^+ o se emplea en gluconeogénesis.

El entrenamiento aumenta y mantiene la capacidad de rendimiento del organismo. Se distinguen tres categorías, de las que dos o tres se pueden combinar entre sí:

* **Aprendizaje motor** que se encarga de mejorar la coordinación neuromuscular y la motivación (p. ej., para escribir a máquina) originada en el SNC.

φ **Entrenamiento de mantenimiento**, es decir, rendimiento a largo plazo, submáximo (corredores de maratón), que aumenta la capacidad oxidativa (aumenta la densidad de mitocondrias) en las unidades motoras de contracción lenta (v. 58), el volumen minuto cardíaco y el conjunto la $V_{O_2 \text{ max}}$ (B, C). Un corazón de mayor peso permite un mayor volumen de la $V_{O_2 \text{ max}}$ (C) y también aumenta el volumen respiratorio, lo que provoca en reposo una menor frecuencia cardíaca y respiratoria con un menor aumento durante el esfuerzo que en las personas no entrenadas (A). En las personas sanas la $V_{O_2 \text{ max}}$ se limita por la sobrecarga del sistema cardiovascular, no del respiratorio. En las personas con entrenamiento de mantenimiento los niveles de lactato aumentan durante el esfuerzo muscular menos y más tarde que en las personas no entrenadas (A).

* **Entrenamiento de potencia**, es decir, el esfuerzo máximo de corta duración (levantamiento de pesos) produce hipertrofia muscular (= aumento de tamaño de las células musculares) y una mayor capacidad glucolítica de las unidades motoras de contracción rápida (v. 58).

Un esfuerzo muscular desproporcionadamente intenso produce agujetas musculares, que se deben no al aumento de ácido láctico, sino a microtraumatismos que producen tumefacción y dolor y que se asocian con un aumento de micro-inflamación (D).

El agotamiento puede ser periférico, por agotamiento del aporte energético y acumulación de productos metabólicos en el músculo activo y que se produce muy pronto en el esfuerzo de soporte (v. 66). Se denomina agotamiento central a la aparición de dolor relacionado con el esfuerzo en los músculos y las articulaciones que reduce el rendimiento y la motivación.

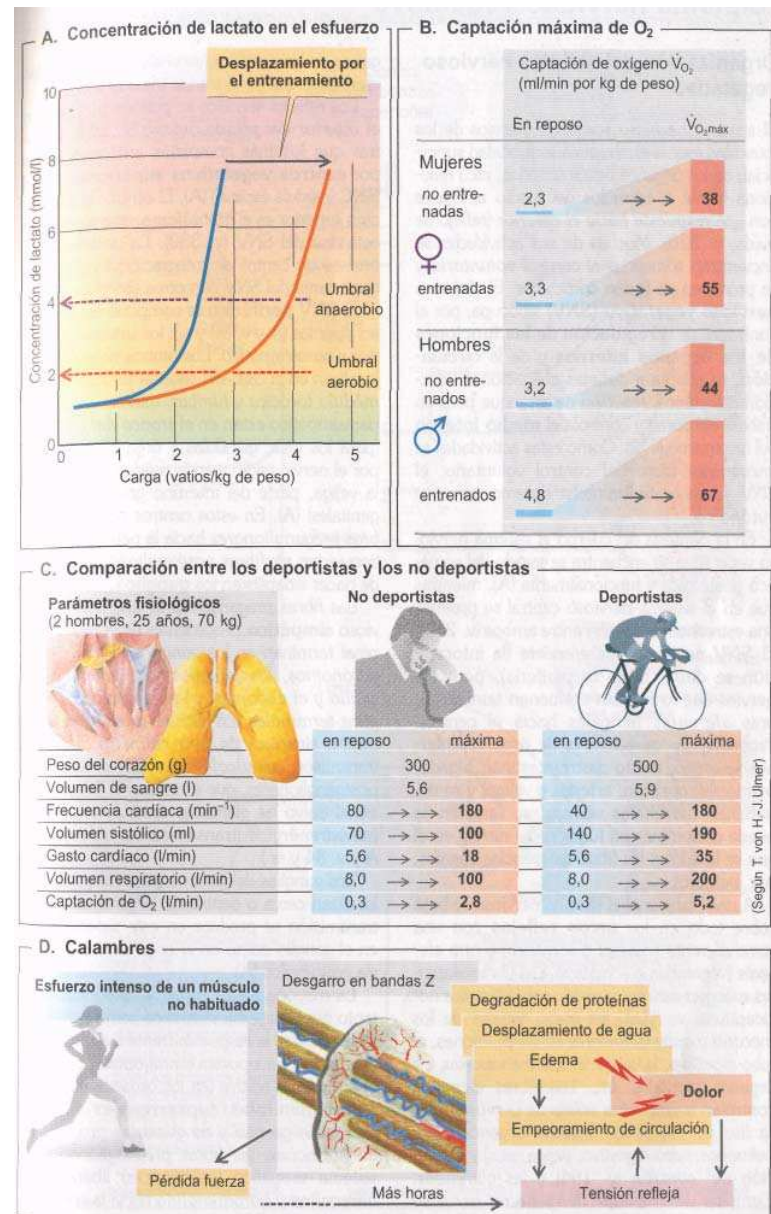


Tabla 2.19 Rendimiento, entrenamiento

Sistema nervioso vegetativo

Organización del sistema nervioso vegetativo

El *sistema nervioso somático* (nervios de los músculos esqueléticos, de la sensibilidad superficial, de los órganos de los sentidos, etc.) reacciona frente a estímulos del medio ambiente con una *respuesta hacia el exterior* (reflejo de huida; v. 320). Muchas de sus actividades se encuentran sometidas al *control voluntario* y se producen de forma consciente. El sistema SNV con otros sistemas.

El SNV periférico se compone de dos partes distintas (A y v. 80 y s.): los sistemas simpático y parasimpático. Los centros vegetativos se localizan en el tronco del *encéfalo* del organismo (v. 2). Como estas actividades se encuentran fuera del control voluntario, el SNV se denomina también sistema nervioso autónomo.

En la periferia del cuerpo el sistema nervioso vegetativo se encuentra separado del somático anatómicamente y funcionalmente (A), mientras que en el sistema nervioso central se produce una estrecha vinculación entre ambos (v. 266). El *SJVV periférico es eferente* (la información se dirige hacia la periferia), pero los nervios que lo forman contienen también fibras *aférentes* (dirigidas hacia el centro). Proceden de los sensores de órganos internos (esófago, tracto gastrointestinal, hígado, pulmones, corazón, arterias y vejiga) y se denominan *aférences viscerales*. También se puede denominar en función del nervio en el que se localizan las fibras (aférences vagales, por ejemplo).

A nivel funcional el sistema nervioso se basa sobre todo en los *arcos reflejos* con una rama aferente (visceral o somática) y otra eferente (vegetativa o somática). Las fibras aferentes recogen *estímulos cutáneos* (estímulos nociceptivos; v. 316), así como señales de los mecanos y *quimiosensores* de los pulmones, el tubo digestivo, la vejiga, el sistema vascular, los órganos genitales, etc. Las fibras eferentes controlan la respuesta refleja de la *musculatura lisa* (v. 70) de los distintos órganos (ojos, pulmones, tubo digestivo, vejiga, etc.) y la *inervación del corazón* (v. 194) y las *glándulas*. Ejemplos de entradas del *sistema nervioso somático* son las aferencias de la piel o los órganos de los sentidos (estímulo luminoso) y la información que producen la tos o el vómito.

Los reflejos sencillos se pueden producir en el interior del propio órgano (v. 244), mientras que los más complejos son controlados por el SNC (v. 330). La corteza cerebral es un centro de integración todavía mal importante del SNV. El sistema SNV con otros sistemas. El SNV periférico se compone de dos partes distintas (A y v. 80 y s.): los sistemas simpático y parasimpático. Los centros vegetativos se localizan en el tronco del *encéfalo* del organismo (v. 2). Como estas actividades se encuentran fuera del control voluntario, el SNV se denomina también sistema nervioso autónomo.

ganos de los sentidos (estímulo luminoso) y la información que producen la tos o el vómito.

Los reflejos sencillos se pueden producir en el interior del propio órgano (v. 244), mientras que los más complejos son controlados por el SNC (v. 330).

La corteza cerebral es un centro de integración todavía mal importante del SNV. El sistema SNV con otros sistemas.

El SNV periférico se compone de dos partes distintas (A y v. 80 y s.): los sistemas simpático y parasimpático. Los centros vegetativos se localizan en el tronco del *encéfalo* del organismo (v. 2). Como estas actividades se encuentran fuera del control voluntario, el SNV se denomina también sistema nervioso autónomo.

En la periferia del cuerpo el sistema nervioso vegetativo se encuentra separado del somático anatómicamente y funcionalmente (A), mientras que en el sistema nervioso central se produce una estrecha vinculación entre ambos (v. 266).

El *SJVV periférico es eferente* (la información se dirige hacia la periferia), pero los nervios que lo forman contienen también fibras *aférentes* (dirigidas hacia el centro). Proceden de los sensores de órganos internos (esófago, tracto gastrointestinal, hígado, pulmones, corazón, arterias y vejiga) y se denominan *aférences viscerales*. También se puede denominar en función del nervio en el que se localizan las fibras (aférences vagales, por ejemplo).

Los ganglios del sistema parasimpático se localizan cerca o dentro del órgano diana y la transmisión se produce en este sistema tanta en el ganglio como en el órgano terminal por vía colinérgica (A).

La mayoría de los órganos están inervados tanto por el sistema simpático como por el parasimpático y la respuesta frente a ambos sistemas puede ser opuesta (antagonista, como en el corazón) o aditiva (en los órganos sexuales).

Las glándulas suprarrenales son una mezcla de ganglio y de glándulas productoras de hormonas: las fibras preganglionares del sistema simpático (colinérgicas) liberan aquí *adrenalina* y *noradrenalina* hacia la corriente sanguínea (v. 86).

A. Sistema nervioso vegetativo (autónomo) (esquema)

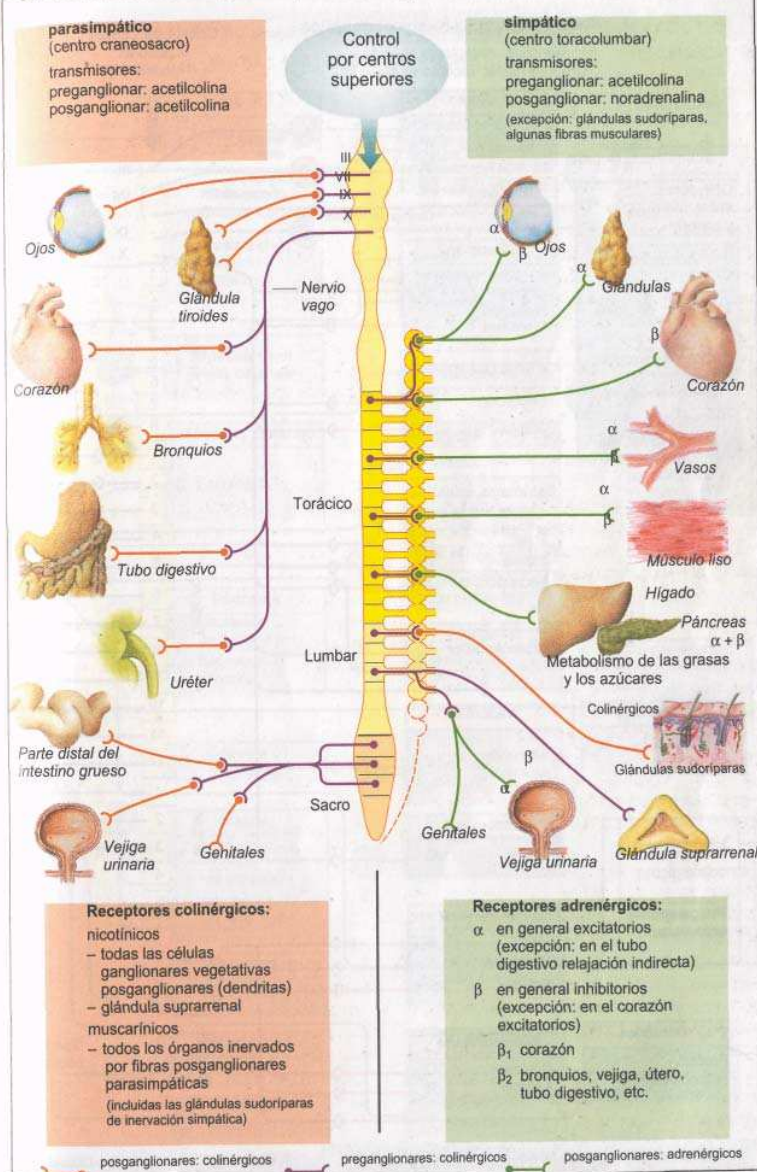
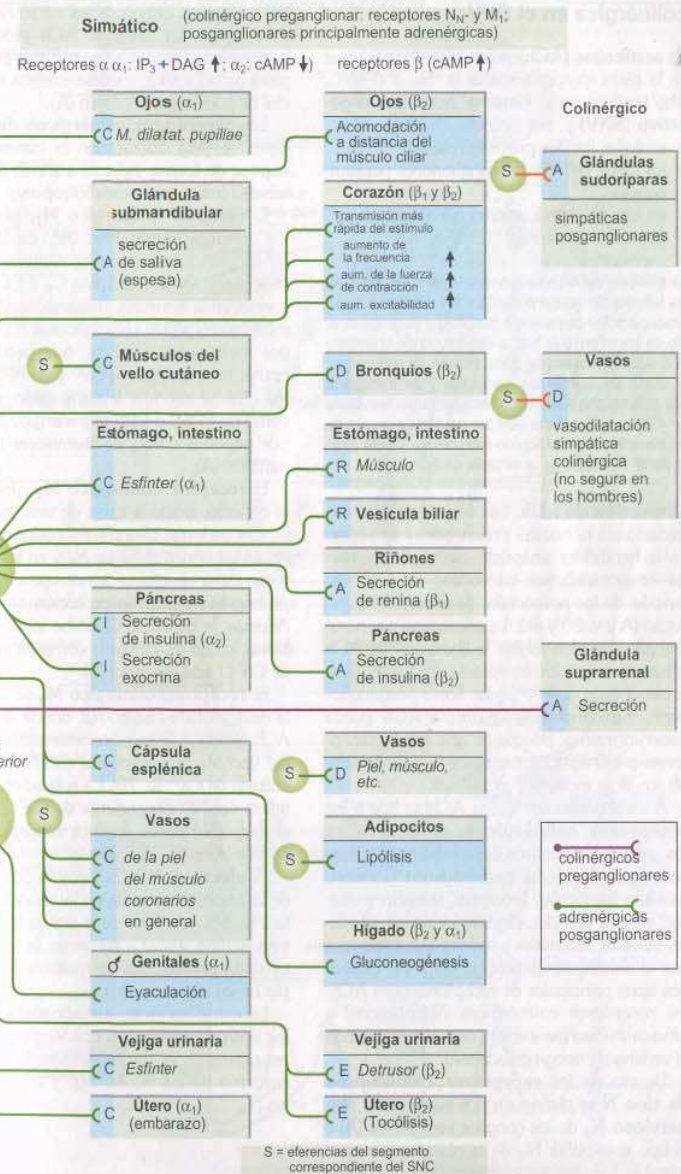
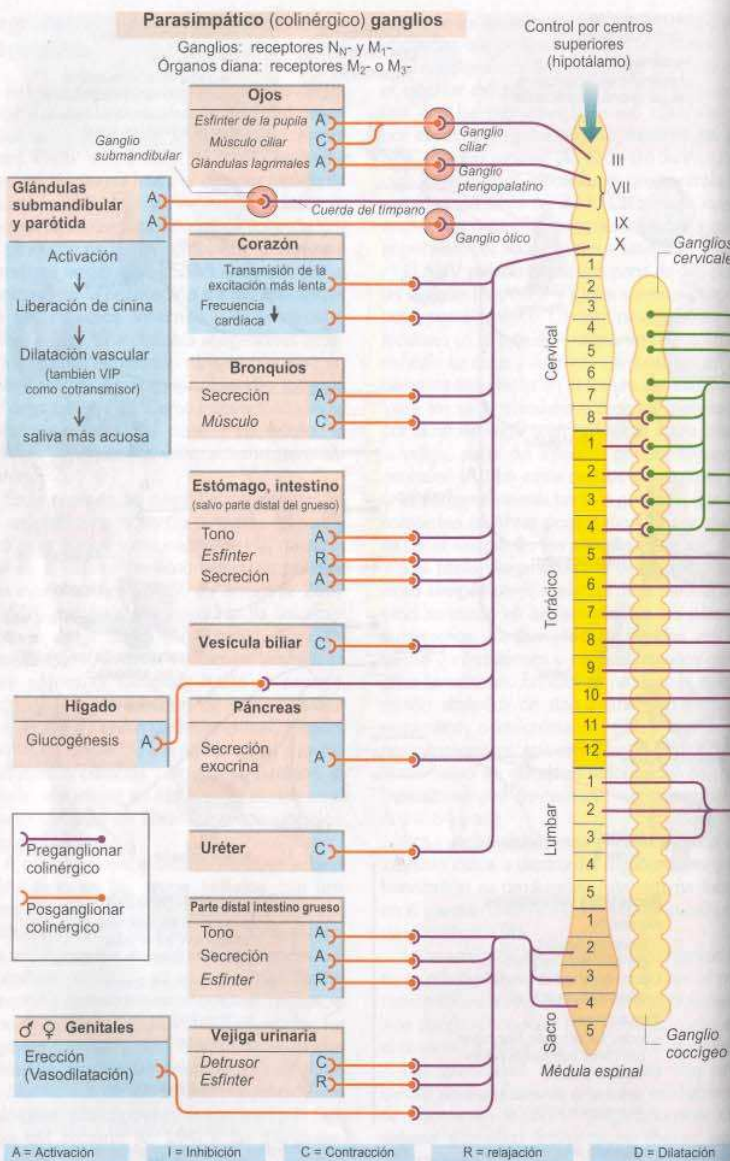


Tabla 3.1 Organización del SNV

A. Funciones del sistema nervioso vegetativo



Acetilcolina y transmisión colinérgica en el SNV

La acetilcolina (ACh) no es sólo el transmisor en la placa motora terminal (v. 56) y el SNC, sino también en el sistema nervioso vegetativo (SNV) y, por tanto (v. 78 y ss.),

- en todas las vías preganglionares,
- en todas las vías posganglionares parasimpáticas y
- en algunas terminaciones nerviosas posganglionares simpáticas.

La síntesis de ACh se produce en el citoplasma de las terminaciones nerviosas. En las mitocondrias se produce acetil-coenzima A (AcCoA) y su grupo acetilo se transfiere a la colina con ayuda de la enzima *colinaacetiltransferasa*. Esta enzima se elabora en el soma de las células nerviosas y se transporta por el axoplasma hasta las terminaciones nerviosas (v. 42). La colina tiene que ser captada a través de un transportador del líquido extracelular y este paso limita la velocidad de la síntesis de ACh.

Liberación de ACh. Las vesículas de las terminaciones nerviosas presinápticas se vacían en la hendidura sináptica, cuando aumentan las concentraciones citosólicas de Ca^{2+} en función de los potenciales de acción (PA) que llegan (A y v. 50 y ss.). La adrenalina y la noradrenalina pueden inhibir la liberación de ACh actuando sobre los receptores α -adrenérgicos presinápticos (v. 84). En las fibras posganglionares parasimpáticas la propia ACh puede hacer lo mismo, porque se une a autorreceptores presinápticos (receptores colinérgicos M) (en B se muestra con ejemplo).

A nivel postsináptico, la ACh se liga a los receptores colinérgicos, en el SNV en los ganglios vegetativos o en los órganos inervados por el sistema parasimpático (corazón, músculo liso ocular, bronquial, urinario y vesical, genital, vascular, digestivo y de las glándulas salivales, lacrimales y sudoríparas [inervadas por el sistema simpático]; v. 80 y s.). Existen dos tipos principales de receptores para ACh: los *receptores colinérgicos N (nicotínicos)* y *M (muscarínicos)* (se excitan con nicotina o con el veneno de hongo muscarina).

Dentro de los receptores colinérgicos de tipo N se distinguen dos subtipos: el tipo **nervioso N_N** de los ganglios vegetativos (A) y el tipo **muscular N_M** de la placa motora terminal (v. 56), que están constituidos por unida-

des distintas. Ambos son receptores colinérgicos y canales catiónicos, es decir, receptores /ionóforos. La unión de ACh produce una corriente de Na^+ y Ca^{2+} y un PPSE precoz (rápido) (v. 50 y ss.), que desencadena un potencial de acción postsináptico (A).

Los receptores colinérgicos de tipo M (tipos M₁-M₅) condicionan la transmisión sináptica de forma indirecta a través de la proteína G (*receptores metabotropos*):

El receptor colinérgico M₁, presente en los ganglios vegetativos (A), en el SNC y en las *glándulas exocrinas*, activa a través de la proteína G_q la fosfolipasa C α (PLC α). Así se liberan en la neurona posganglionar IP₃ (inositol trifosfato) y DAG (diacilglicerol) como segundos mensajeros (v. 276), que produce una corriente de entrada de Ca^{2+} y un PPSE tardío (A). Así se modula la transmisión sináptica, como un PPSE o PPSI peptidérgico producido por péptidos como cotransmisores (que dura minutos) (A).

El receptor colinérgico M₂, presente en el corazón, actúa a través de una proteína G_i (v. 274 y s.), que abre determinados canales de K⁺ en los nodos sinusal y AV y en las aurículas, y que tiene un efecto cronotrope y dromotrope negativos sobre la excitación cardíaca (B). Además la proteína G_i inhibe la adeni/aicic/asa, lo que disminuye la corriente de entrada de Ca^{2+} hacia el citosol (B).

El receptor colinérgico M₃ se localiza en la musculatura lisa (v. 70), donde la unión de ACh produce unas reacciones parecidas a las del tipo M₁ provocando la contracción por la entrada de Ca^{2+} (v. 70). La activación de la sintetasa del NO dependiente de Ca^{2+} (p. ej., en el endotelio) puede producir relajación mediada por NO (v. 278).

El efecto de la ACh termina por la acción de la acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica (v. 56). Un 50% de la colina liberada por esta enzima vuelve a entrar en la terminación nerviosa presináptica (se muestra como ejemplo en B).

La atropina es un antagonista de todos los tipos de receptores colinérgicos M, la *pirenzepina* lo es de los de tipo M₃, la *tubocurarina* de los N_M (v. 56) y *trimetafán* de los N_N.

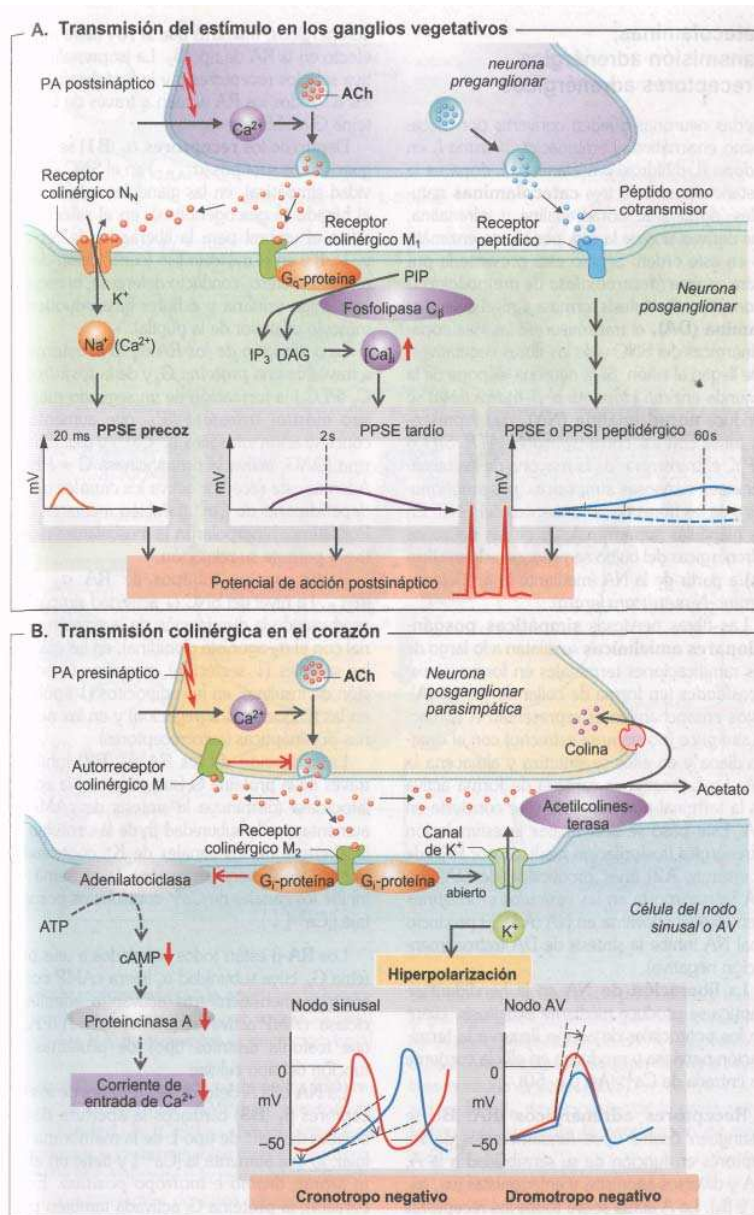


Tabla 3.4 Transmisión colinérgica

Catecolaminas, transmisión adrenérgica y receptores adrenérgicos

Ciertas neuronas pueden convertir por mecanismo enzimático el aminoácido *tirosina-L* en *L-dopa* (*L*-dihidroxi-fenilalanina). *L-dopa* es la sustancia madre de tres catecolaminas naturales: dopamina, noradrenalina y adrenalina, que derivan una de la otra por efecto enzimático en este orden. Si sólo está presente la primera enzima (*decarboxilasa de aminoácido L aromática*), la síntesis termina a nivel de la dopamina (DA), el transmisor de las vías dopaminérgicas del SNC y de las fibras vegetativas, que llegan al riñón. Si la neurona dispone de la segunda enzima (*dopamina-β-hidroxilasa*) se produce noradrenalina (NA), que representa, junto con los coitransmisores *ATP*, *S/H* o *NPY*, el transmisor de la mayoría de las terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares y de las fibras noradrenérgicas del SNC. En las glándulas suprarrenales y en las neuronas adrenérgicas del bulbo se produce adrenalina (A) a partir de la NA (mediante la *feniletanolamina-N-metiltransferasa*).

Las fibras nerviosas simpáticas posganglionares amielínicas se dilatan a lo largo de sus ramificaciones terminales en forma de *M*-ricosidades (en forma de collar de perlas) (A). Estos ensanchamientos representan el contacto sináptico (no siempre estrecho) con el órgano diana y en ellos se sintetiza y almacena la NA. La *L*-tirosina es captada de forma activa en la terminal nerviosa (A1) y se convierte en DA. Este paso se acelera por la estimulación adrenérgica (fosforilación mediada por PKA de la enzima, A2) (más producción de DA). La DA se transporta en las vesículas cromatínicas y en ellas se convierte en NA (A3). El producto final NA inhibe la síntesis de DA (retroalimentación negativa).

La liberación de NA en la hendidura sináptica se produce mediante exocitosis, cuando los potenciales de acción llegan a la terminación nerviosa y producen en ella la corriente de entrada de Ca^{2+} (A4 y v. 50).

Receptores adrenérgicos (RA; B): se distinguen cuatro tipos fundamentales de receptores en función de su sensibilidad a la A, NA y diversos agonistas y antagonistas (O_1 , X_2 , P_1 y P_2). La A actúa sobre todos los receptores

adrenérgicos, mientras que la NA tiene menos efecto en la RA de tipo P_2 . La isoprenalina activa sólo los receptores β y la fentolamina sólo los α . Todos los RA actúan a través de la proteína G (v. 55).

Dentro de los receptores α , (B1) se distinguen varios subtipos (α_{1A} , α_{1B}) en el SNC (T actividad simpática), en las glándulas salivales, en el hígado (T glucogenólisis), en el riñón (modifica el umbral para la liberación de renina; v. 184) y en el músculo liso (contracción de las arteriolas, útero, conducto deferente, bronquiolos, vejiga urinaria y esfínter gastroduodenal, músculo dilatador de la pupila).

La actuación de los RA α_1 (B1) determina a través de una proteína G_i , y de la fosfolipasa C_p (PLC β) la formación de un segundo mensajero inositol trifosfato (IP_3), que aumenta la concentración citosólica de Ca^{2+} y diacilglicerol (DAG, activa la proteína cinasa C = PKC). Además este receptor activa los canales de K^+ dependientes de Ca^{2+} (también mediante GJB). Por último, hiperpolariza la musculatura digestiva y permite su relajación.

Existen varios subtipos de RA α_2 (B2) (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) a nivel del SNC (T actividad simpática, produciendo la disminución de la presión arterial con el α_2 -agonista clonidina), en las glándulas salivales (T secreción), páncreas (T secreción de insulina), en los adipocitos (T lipólisis), en las plaquetas (T agregación) y en las neuronas presinápticas (autorreceptores).

La actuación de los RA α_2 (B2) inhibe a través de la proteína G_i (subunidad α_i) la adenilato ciclasa (disminuye la síntesis de cAMP) y aumenta con la subunidad γ de la proteína G_i la apertura de los canales de K^+ controlados por voltaje (hiperpolarización); la proteína G_{12} inhibe los canales de Ca^{2+} controlados por voltaje (ICa^{2+}_L).

Los RA- β están todos acoplados a una proteína G_s , cuya subunidad α_s libera cAMP como segundo mensajero tras activar la adenilato ciclasa. cAMP activa la proteína cinasa A (PKA), que fosforila distintos tipos de proteínas e influye en la función del tipo celular.

La NA o la A determinan a través de los receptores P_1 (B3) cardíacos la apertura de los canales de Ca^{2+} de tipo L de la membrana celular, lo que aumenta la $[Ca^{2+}]_i$ y tiene un efecto crono, dromo e inotropo positivo. En el corazón, la proteína G_i , activada también puede

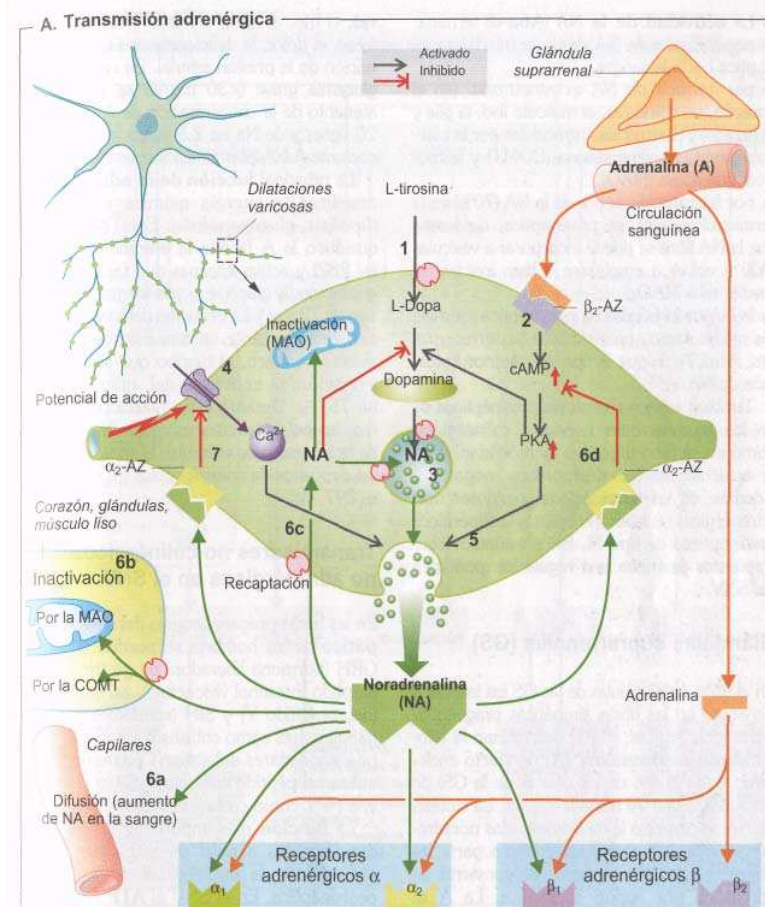


Tabla 3.5 Transmisión adrenérgica I

de facilitar directamente la apertura de los canales de Ca^{2+} controlados por voltaje. A nivel renal los RA P_1 aumentan la secreción basal de renina.

Los RA β_2 activados por adrenalina (B4) reducen el aumento de cAMP (por vías todavía no aclaradas), la $[Ca^{2+}]_i$, y dilatan los vasos musculares y los bronquiolos y relajan el útero, el conducto deferente y la musculatura digestiva. La estimulación de estos receptores tam-

bién aumenta la liberación de insulina y facilita la glucogenólisis (hígado y músculo) e inhibe la agregación plaquetaria. En los RA P_2 presinápticos la A aumenta la liberación de NA en las fibras noradrenérgicas (A2,5).

Los RA P_3 de las células de la grasa parda hacen que aumente la producción de calor (v. 222).

La actividad de la NA (A6a-d) termina: » por *difusión* de NA desde la hendidura sináptica hacia la sangre, » por *entrada de NA extraneuronal* (en el corazón, las glándulas, el músculo liso, la glía y el hígado) y destrucción intracelular por la catecolamina-O-metiltransferasa (COMT) y la monoaminoxidasa (MAO).

* por *recaptación activa* de la NA (70%) en la terminación nerviosa presináptica, de forma que la NA libre se puede incorporar a vesículas (A3) y volver a emplearse o bien inactivarse mediante la MAO,

« la NA de la hendidura presináptica estimula los receptores C_2 presinápticos (*autorreceptores*, A6d,7), lo que inhibe la posterior liberación de NA.

También existen receptores presinápticos C_2 en las terminaciones nerviosas colinérgicas, como en el tubo digestivo (-1 motilidad) y en la aurícula (efecto dromotrope negativo). Además, en las terminaciones nerviosas nor-adrenérgicas existen receptores colinérgicos presinápticos de tipo M. Estos estímulos contrapuestos permiten una regulación periférica del SNV.

Glándulas suprarrenales (GS)

En el 95% de las células de las GS los impulsos nerviosos en las fibras simpáticas preganglionares (colinérgicas; v. 81) determinan la *exo-citosis* de la adrenalina (A) de efecto endocrino y (en el 5% de las células de la GS) de noradrenalina (NA) hacia la sangre. La síntesis de NA se parece a la de las neuronas noradrenérgicas, la NA abandona en gran parte las vesículas y en el citoplasma se convierte en adrenalina por acción enzimática. La A se acumula después de forma activa en vesículas (granulos cromafines) y queda preparada para la exocitosis junto con cotransmisores (encefalina, NPY).

En las situaciones de **alarma** física o psíquica aumenta la liberación de catecolaminas en las GS, de forma que en la reacción de alarma intervienen algunas células no innervadas por el sistema simpático. Además, estimula la liberación neuronal de NA en los RA β_2 (AZ). Los estímulos que favorecen la liberación de A en las GS (mediada por un aumento de la actividad simpática) incluyen el **esfuerzo físico** -

ral, el frío, el calor, el miedo y el enfado («estres»), el dolor, la deficiencia de O_2 y la disminución de la presión arterial. En caso de hipoglucemia grave (<30 mg/dl) se produce un aumento de la concentración de A en más de 20 veces y de NA en 2,5 veces, por lo que el cociente A:NA plasmático aumenta.

La principal función de la adrenalina es movilizar la energía química almacenada (*lipólisis*, *glucogenólisis*). En el músculo esquelético la A facilita la entrada de glucosa (v. 282) y activa enzimas que facilitan la degradación de glucógeno y la formación de lactato (v. 72 y ss.). La irrigación del músculo activo aumenta mediante un aumento del volumen minuto cardíaco, al tiempo que se reduce la irrigación y actividad del tubo digestivo (v. 75, A). Durante estas reacciones de alarma, las catecolaminas estimulan la liberación de hormonas, que estimulan la recuperación de los depósitos de energía vacíos (p. ej., ACTH v. 297, A).

Transmisores no colinérgicos no adrenérgicos en el SNV

En las fibras preganglionares del sistema simpático de los hombres se pueden encontrar GRH (hormona liberadora de gastrina) y VII (péptido intestinal vasoactivo), así como NPe (neuropéptido Y) y SIH (somatostatina) posganglionares como cotransmisores. Las fibras posganglionares del sistema parasimpático utilizan el péptido encefalina, SP (sustancia P) y/o NPY como cotransmisores.

La función más importante de los péptidos liberados a nivel preganglionar parece *modular* la excitabilidad de la neurona postsináptica. En el SNV el ATP (adenosina trifosfato) desempeña una importante *función de transmisor* igual que el péptido NPY y VIP. El VIP y la acetilcolina se asocian como frecuencia (aunque en vesículas separadas) e las fibras parasimpáticas de los vasos sanguíneos y de las glándulas exocrinas y sudoríparas. En el tubo digestivo el VIP inhibe (junto con NO) la relajación de la musculatura circular y de los esfínteres y aumenta (con los cotransmisores dinorfina y galanina) la secreción intestinal.

En las neuronas nitrérgicas se libera N(S) (monóxido de nitrógeno) (v. 278).

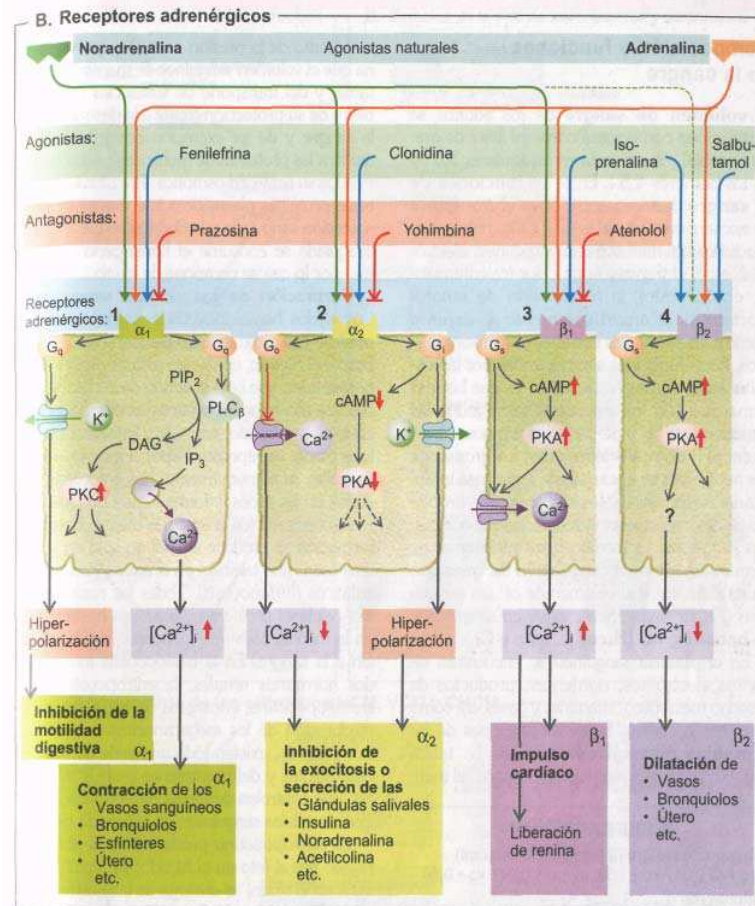


Tabla 3.6 Transmisión adrenérgica II

Sangre

Composición y funciones de la sangre

El **volumen de sangre** de los adultos se correlaciona con la masa corporal (libre de grasa) (v. tabla) y representa en las mujeres 3,6 l y en los hombres 4,5 l. Entre las funciones de la **sangre** destacan entre otras el **transporte** de numerosas sustancias (O_2 , CO_2 , nutrientes, productos del metabolismo, vitaminas, electrolitos, etc.), el transporte de calor (calentamiento, enfriamiento), la transmisión de **señales** (hormona), el **amortiguamiento y defensa** frente a las sustancias extrañas y microorganismos. Estas funciones son realizadas por las **células** sanguíneas (v. tabla), de las que las más numerosas son los eritrocitos encargados del transporte de O_2 y de parte del tamponamiento del pH. Entre los leucocitos, los **granulocitos** neutrófilos se encargan de la defensa inmunitaria inespecífica y los monocitos y **linfocitos** de las reacciones inmunitarias específicas. Las plaquetas (o trombocitos) intervienen de forma decisiva en la coagulación de la sangre. La relación entre el volumen de células sanguíneas y todo el volumen sanguíneo se denomina **hematócrito** (Htc) (v. tabla y C).

En el **plasma** sanguíneo se encuentran disueltos electrolitos, nutrientes, productos de desecho metabólico, vitaminas y gases, **así** como proteínas (v. tabla). Entre las funciones de las proteínas plasmáticas destacan (v. tabla, pág. 92) la defensa inmunitaria humoral, el man-

tenimiento de la presión oncótica, que determina que el volumen sanguíneo se mantenga constante, y del transporte de sustancias hidrosolubles y de su protección frente a la destrucción en la sangre y de su excreción renal (hemo). La unión a las proteínas de moléculas pequeñas disminuye su actividad osmótica. Por último, numerosas proteínas plasmáticas intervienen en la coagulación sanguínea y la fibrinólisis. En la sangre coagulada se consume el fibrinógeno del plasma, por lo que se compone de suero.

Formación de las células sanguíneas: Los tejidos hematopoyéticos, en los adultos la **médula ósea roja** (huesos planos) y en el feto el **bazo** y el **hígado**, contienen **células madre** pluripotenciales, que bajo la acción de los factores de crecimiento hematopoyéticos se diferencian en la serie mieloide, eritroide y linfóide. Estas células madre se reproducen por sí mismas, lo que garantiza su mantenimiento. Los linfocitos originados en las series linfoides tienen que madurar posteriormente (en el timo y la médula ósea) y su formación se produce al final no sólo en la médula ósea, sino también en el bazo y los ganglios linfáticos (linfopoyesis). Todas las restantes series celulares proliferan y maduran hasta el final en la médula ósea (mielopoiesis), de donde salen a la sangre. En la mielopoiesis intervienen dos hormonas **renales**, la eritropoyetina y la trombopoyetina, encargada de la proliferación y maduración de los megacariocitos o trombocitos. Además, existen toda una serie de factores estimulantes y del crecimiento y otros inhibidores, que controlan de forma **pamcrina** la formación de células sanguíneas en la médula ósea.

La **eritropoyetina** producida en el riñón y el hígado (en el feto en el hígado; posnatal aprox. 90% en el riñón) se encarga de la maduración y proliferación de los eritrocitos. La deficiencia de O_2 (permanencia en altura o hemo sis, A) aumenta la producción de eritropoyetina y el recuento eritrocitario en la sangre, con la consiguiente elevación del porcentaje de reticulocitos (= eritrocitos jóvenes). La vida de los eritrocitos dura unos 120 días. En la pulpa esplénica, los eritrocitos suelen salir de las arteriolas para atravesar los estrechos poros de los senos (B), a cuyo nivel se destruyen los más viejos. Los restos de los eritrocitos rotos son fagocitados y destruidos por los macrófagos del bazo, hígado y médula ósea. El grupo hemo liberado en la hemólisis se convierte en bilirrubina (v. 250) y el Fe liberado se vuelve a

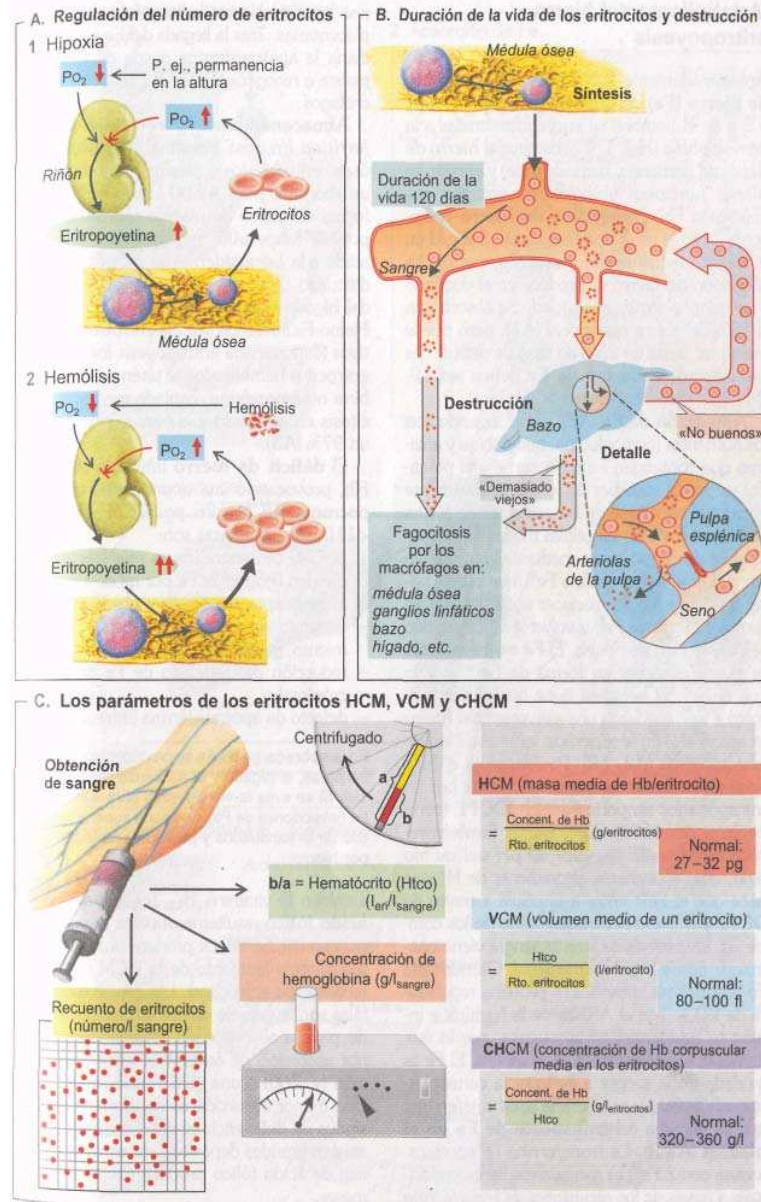


Tabla 4.1 Composición y funciones de la sangre

Sangre completa

Volumen de sangre (l) (kg de peso corporal)
Hombres 0,041 kg + 1,53; mujeres 0,047 kg + 0,86

Hematócrito (l_{er}/l_{sangre})
Hombres 0,40–0,54; mujeres 0,37–0,47

Eritrocitos Número $10^{12}/\text{l}_{\text{sangre}} = 1\text{C}/\text{l}_{\text{sangre}}$
Hombres 4,6–5,9; mujeres 4,2–5,4

Concentración de hemoglobina (g/l_{sangre})
Hombres 140–180; mujeres 120–160

HCM, VCM, CHCM (g/l_{sangre})
(= volumen corpuscular medio de Hb/volumen/concentración de Hb)

Leucocitos Número ($10^9/\text{l}_{\text{sangre}} = 10^9/\text{Hl}_{\text{sangre}}$): 3–11
(de los que 63% granulocitos, 31% linfocitos, 6% monocitos)

Plaquetas Número ($10^9/\text{l}_{\text{sangre}} = 10^9/\mu\text{l}_{\text{capil}} = 10^9/\text{Hl}_{\text{capil}}$):
Hombres 170–360; mujeres 180–400

Proteínas plasmáticas (g/l suero): 66–85
(de las que 55–64% albúmina)

utilizar (v. 90).

Metabolismo del hierro, eritropoyesis

Aproximadamente 2/3 partes del contenido de hierro (Fe) del organismo (2 g en la mujer y 5 g en el hombre) se encuentran unidas a la hemoglobina (Hb), 1/4 constituye el *hierro de depósito* (ferritina y hemosiderina) y el resto es *hierro funcional* (mioglobina, enzimas que contienen Fe). La pérdida de hierro representa 1 mg/d en el hombre y hasta 2 mg/d en la mujer (menstruación, gestación, parto). La absorción del hierro se produce en el duodeno y se adapta según necesidad. Se absorbe un 5-15% del hierro nutricional (AI), pero puede aumentar hasta un 25% en caso de déficit. Las necesidades diarias de Fe deben ser 10-20 mg/d (mujeres > niños > hombres).

Absorción de Fe (A2). El Fe^{II} ingerido con los nutrientes (hemoglobina, mioglobina y enzimas que contengan Fe en la carne y el pescado) se puede absorber de forma relativamente eficaz tras separarse de las proteínas en forma de **Hemo-Fe^{II}**. En las células mucosas se separa el Fe del grupo hemo mediante las *oxigenasas del hemo* y se oxida a Fe^{III} , que puede pasar a la sangre o permanecer en la mucosa en forma de ferritina- Fe^{III} y volver a la luz cuando se desprendan las células. El **Fe no hemo** sólo se puede absorber en forma de Fe^{2+} , por lo que el Fe^{III} no hemo se tiene que reducir primero a Fe^{2+} mediante una reductasa del hierro (+ ascorbato) en la superficie luminal de las células mucosas (A2, FR). Posiblemente el Fe^{2+} se absorbe de forma activa secundaria por un transportador simporte $\text{Fe}^{2+}\text{-H}^+$ (DCT1) (competición con Mn^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+}). También resulta fundamental un valor de pH *del quimo bajo*, que: a) aumente el gradiente de H^+ que hace que el Fe^{2+} entre a la célula a través de DCT1 y b) libera el Fe alimentario de los complejos. La entrada de Fe a la sangre viene controlada por la *mucosa intestinal*. Cuando falta Fe la aconitasa citosólica (= proteína reguladora de Fe) se liga al ARNm de la ferritina e inhibe su traducción en la mucosa, por lo que aumenta el Fe^{II} absorbido a la sangre. H Fe es oxidado en la sangre a Fe^{III} por la ceruloplasmina (+ cobre) y se une a la *apotransferrina*, que se encarga del transporte de Fe en el plasma (A2,3). La *transferrina* (= apotransferrina con 2 Fe^{III}) es captada mediante endocitosis a través de los *receptores de transferrina*

por los eritroblastos y las células hepáticas y placentarias. Tras la llegada del Fe a sus células diana la apotransferrina queda de nuevo disponible a recoger el Fe en el intestino y los macrófagos.

Almacenamiento y reciclaje (A3). La *ferritina* (mucosa intestinal, hígado, médula ósea, eritroblastos y plasma), que dispone de un «bolsillo» para 4.500 iones Fe^{3+} , es una forma de hierro de reserva rápidamente disponible (unos 600 mg), mientras que el FeI unido a la hemosiderina se moviliza con más dificultad (250 mg de Fe en los macrófagos del hígado y la médula ósea). La Hb-Fe y el Hemo-Fe liberados por los eritroblastos defectivos (denominada *eritropoyesis ineficaz*) y los eritrocitos hemolisados se unen a la *haptoglobina* o *hemopexina*, captada mediante endocitosis en el hígado y el bazo y reutilizada en un 97% (A3).

El déficit de **hierro** inhibe la síntesis del Hb, provocando una anemia *microcítica-hi-m* pocroma. HCM <26 g/l; VCM <70 fl; HB <110 g/l. Las causas son:

- pérdida de sangre (causa más frecuente, se pierden 0,5 mg de Fe por ml de sangre),
- menor captación o menor absorción del Fe,
- aumento de las necesidades de Fe (crecimiento, gestación, lactancia),
- reducción del reciclado de Fe (infecciones crónicas) o
- defecto de apotransferrina (infrecuente).

En la sobrecarga de Fe se producen lesiones en el páncreas, el hígado y el miocardio (*hemocromatosis*). Si se evita la vía digestiva para administrar Fe (inyecciones de Fe), se puede superar la capacidad de la transferrina y provocar una **intoxicación por hierro**.

También la vitamina **Bi₂** (cobalamina) y **ácido fólico** resultan esenciales para la eritropoyesis (B). Su déficit produce una *anemia hm percrómica* (aumento de la HCM con menor recuento de eritrocitos). Las causas fundamentales son la falta de «factor intrínseco» (necesario para la absorción de cobalamina) y la menor absorción de ácido fólico por mala absorción (v. 260) o una alimentación muy pobre. Una menor absorción de cobalamina produce signos de deficiencia al cabo de años, ya que existen grandes depósitos, mientras que el déficit de ácido fólico produce clínica en pocos meses.

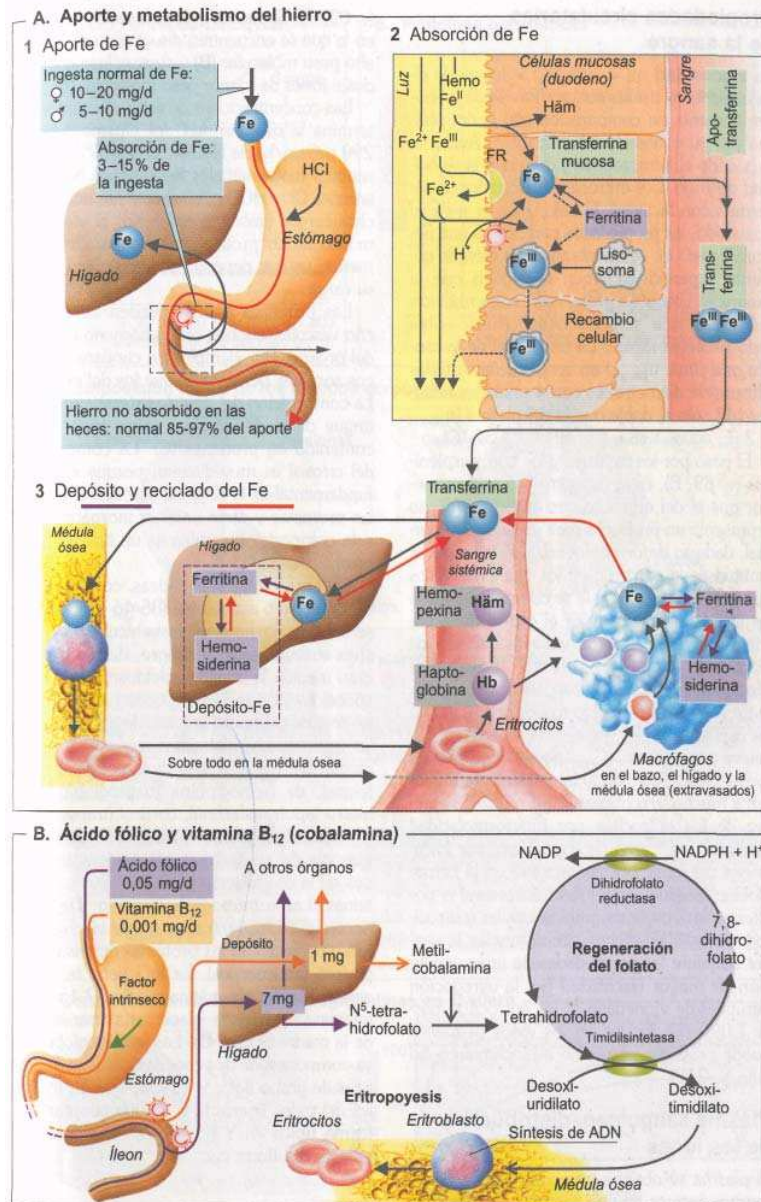


Tabla 4.2 Metabolismo del hierro, eritropoyesis

Propiedades circulatorias de la sangre

La viscosidad η ($= 1/\text{fluidez} = \text{fuerza de cizallamiento} / \text{cizallamiento}$ γ [Pa · s]) de la sangre aumenta en comparación con la del plasma por su contenido en eritrocitos. Aumenta al hacerlo el *hematócrito* y disminuir la *velocidad de flujo*. Los eritrocitos anucleados se deforman con facilidad. El bajo valor de η de su contenido, las propiedades parecidas a una película líquida de su membrana y su elevado cociente superficie/volumen consiguen que la sangre se comporte más como una *emulsión* que como una suspensión de células, sobre todo si circula rápida. La viscosidad de la sangre *que fluye* ($\eta_{\text{kin}} \text{ (c/s)}$) en las pequeñas arterias (20 μm de diámetro) es con 4 unidades relativas JrE sólo el doble que la del plasma ($r_{\text{plasma}} = 2 \text{ rE}$; agua: $1 \text{ rE} = 0,7 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ a 37°C).

El paso por los capilares y los poros esplénicos (v. 89, B), cuyo diámetro ($<5 \mu\text{m}$) es menor que el del eritrocito circulante (7 μm), no representa un problema para un eritrocito normal, dada su *deformabilidad*. Sin embargo, la lentitud de la corriente en los pequeños vasos aumenta la r_{sangre} , lo que se compensa porque los eritrocitos circulan por el centro de la corriente en dicho tipo de vasos ($<300 \mu\text{m}$ de diámetro) r_{sangre} i; efecto **Fåhræus-Lindqvist**; A). En las arteriolas (7 μm de diámetro) r_{H2O} sólo es algo mayor que r_{plasma} en los capilares (4 μm), pero, sin embargo, r_{sangre} vuelve a aumentar. T_{sangre} puede aumentar de forma crítica, cuando a) la corriente se enlentezca mucho y/o b) cuando se reduzca la fluidez de los eritrocitos por hiperosmolaridad (hematíes en forma de «bacinilla»), por inclusiones celulares, por alteraciones en la hemoglobina (anemia de células falciformes) o por alteraciones de la membrana celular (eritrocitos «viejos»). En dichas circunstancias la sangre adquiere las propiedades de una suspensión de *mayor viscosidad* por la agregación («en pilas de monedas») de los eritrocitos (hasta 1.000 rE), lo que en los vasos pequeños puede provocar un rápido estancamiento del flujo (v. 218).

Plasma sanguíneo, distribución de los iones

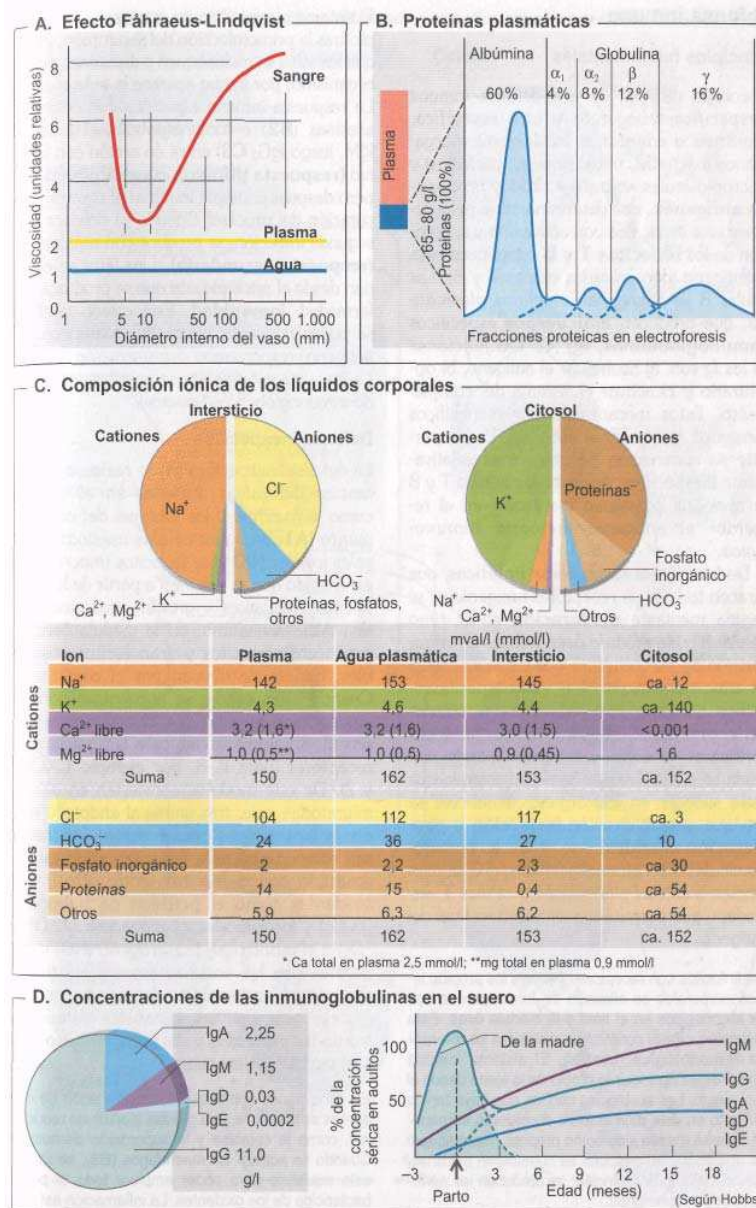
El plasma se obtiene tras centrifugar los elementos formes de una sangre no coagulable

(v. 89, C). El plasma está constituido por agua en la que se encuentran disueltas proteínas del alto peso molecular (B) y sustancias no cargadas e iones de menor peso molecular (B).

Las concentraciones de estos elementos del termina la *osmolaridad del plasma* de unos 290 mOsm/kg de H_2O (v. 164 y 377). En el J resultan fundamentales los cationes Na^+ y Iq aniones Cl^- y HCO_3^- . Las proteínas tienen muchas cargas amónicas netas (C). El efecto osmótico de las proteínas es comparativamente menor, ya que depende de su número, no de su carga.

Las proteínas apenas pueden salir del $\text{le}^{\wedge}$ cho vascular, aunque este fenómeno depende del órgano. Por ejemplo, los capilares hepáticos son más permeables que los del encéfalo. La composición del *líquido intersticial* se distingue de la del plasma, sobre todo por el contenido en proteínas (C). La composición del *citósol* es muy distinta, porque el catión fundamental es el K^+ y los aniones el fosfato las proteínas y otros aniones inorgánicos (C esta composición cambia de un tipo celular a otro).

Las proteínas plasmáticas corresponden (B) en el 60% a albúmina (35-46 g/l), que desempeña una función de vehículo para muchas sustancias de la sangre, determinan en gran medida la presión coloidosmótica (= oncótica) (v. 208 y 378) y pueden actuar como reserva de proteínas en caso de deficiencia de las mismas. Las globulinas O_1 , C_2 y β se encargan del transporte de lípidos (apolipoproteínas), de hemoglobina (haptoglobina), de hierro (apoferritina), cortisol (transcortina) y cobalamina (transcobalamina). Además, la mayoría de los factores plasmáticos implicados en la coagulación y la fibrinólisis son proteínas. Las inmunoglobulinas (Ig. D) pertenecen en su mayoría al grupo de las globulinas y representan las proteínas defensivas del plasma (anticuerpos). La IgG tiene la mayor concentración plasmática relativa (7-15 g/l) atraviesa la barrera placentaria (transmisión de la madre al hijo, D). Las inmunoglobulinas se componen de dos cadenas pesadas específicas de grupo (IgG, γ ; IgA, α ; IgM, μ ; IgD, δ y dos ligeras (λ o κ), que adoptan una forma típica en Y (v. 95, A) uniéndose core enlaces disulfuro.



Defensa inmune Principios

fundamentales

El cuerpo dispone de una defensa inmune *inespecífica*, *congénita* y otra *específica*, *adquirida* o *adaptativa* frente a microorganismos (bacterias, virus, hongos, parásitos) y macromoléculas «extrañas». Todos representan antígenos, que determinan una respuesta inmune específica con activación y ampliación de los linfocitos TyB específicos para el antígeno (denominadas células T y B). Las células B se diferencian a *células plasmáticas*, que producen anticuerpos específicos (inmunoglobulinas, Ig) (C). Las *funciones de las Ig* son: a) neutralizar el antígeno, b) opsonizarlo y c) activar el sistema del complemento. Estos mecanismos muy específicos consiguen reconocer el antígeno, lo que permite su eliminación de una forma relativamente inespecífica. Además, las células TyB de memoria consiguen mantener «en el recuerdo» el antígeno: memoria inmunológica.

De las *células precursoras linfáticas*, que carecen todavía de receptores antigénicos, se origina mediante maduración en el timo (células T) o la *médula ósea* (células B) un repertorio de 10^8 células ToB distintas contra un antígeno concreto (= monoespecíficas). Dichos linfocitos todavía «vírgenes» atraviesan el organismo (sangre → tejidos linfáticos periféricos → linfa → sangre). Cuando una célula se encuentra con «su» antígeno, lo que suele suceder en los órganos linfáticos, se produce su amplificación (**selección** y proliferación **clonales**) y se producen numerosas células hijas monoespecíficas, que se diferencian a células plasmáticas o células T «armadas», que permiten la eliminación final del antígeno.

Los linfocitos con receptores frente a los propios tejidos corporales se eliminan de forma precoz tras ser reconocidos en el timo o la médula ósea. Esta **delección clonal** constituye un sistema de tolerancia **inmunológica** (*central*). El sistema inmune «aprende» a distinguir lo propio de lo ajeno desde el nacimiento. Las sustancias con las que haya tenido contacto en este momento se consideran en general durante toda la vida como propias, mientras que las que aparecen después se consideran extrañas. Cuando falla esta distinción, se producen las enfermedades **autoinmunes**.

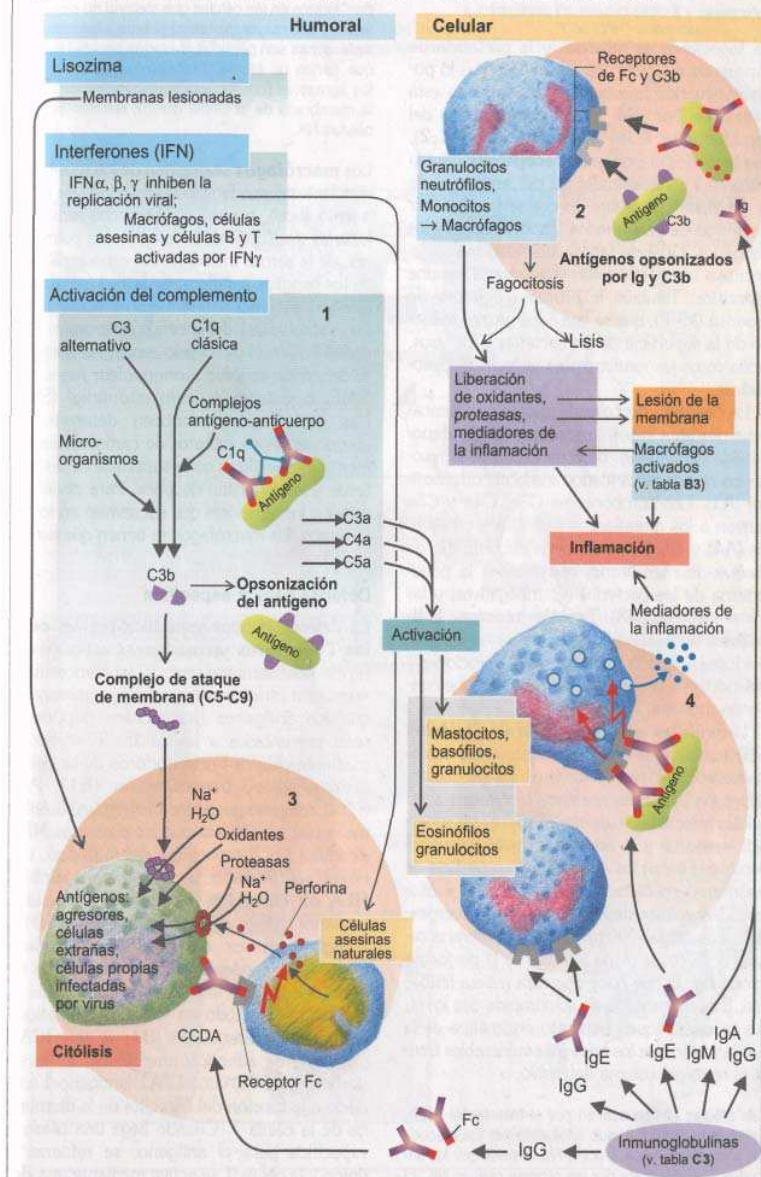
El sistema inespecífico no consigue, por ejemplo tras la primoinfección del sarampión, evitar que los virus se multipliquen y diseminen por el organismo, por lo que aparece la enfermedad. La respuesta inmune específica con células T asesinas (B2) e inmunoglobulinas (primera IgM, luego IgG; C3) entra en acción con lentitud (respuesta primaria o sensibilización), pero después consigue inutilizar al agresor, curación del proceso. Cuando se produce una segunda infección, se produce con rapidez IgG (respuesta secundaria) y los virus se eliminan desde el principio, sin que se produzca enfermedad: inmunidad. Este estado también se puede conseguir mediante *vacunas* con el antígeno responsable: *inmunización* activa. La inmunización pasiva se consigue inyectando inmunoglobulinas («suero»).

Defensa inespecífica

La defensa inespecífica (A) se realiza con sustancias defensivas disueltas en el plasma como la lisozima y los *factores del complemento* (A1) y con las *células asesinas naturales* (células NK) y los fagocitos (*macrófagos* en el tejido que se originan a partir de los mojoncitos circulantes y granulocitos neutrofilos; A2). Por último, en la médula ósea se producen monocitos y granulocitos eosinófilos, que se distribuyen por el organismo. Cuando estas células se encuentran con un agresor, son atraídas por diversas quimiocinas (IL-8) (quimioaxis), para las que poseen receptores (para IL-8, por ejemplo CXCR1 y 2). De este modo se convierten en células migratorias, que, tras unirse al endotelio mediante las selectinas (Vnarginación), lo atraviesan (*diapedesis*) para fagocitar al agresor y destruirlo con la lisozima (entre otros), con oxidantes como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y los radicales de oxígeno ($O_2^{\cdot-}$, $OH^{\cdot}$, $^{\cdot}O_2$) o el monóxido de nitrógeno (NO) y «digerirlo» con las enzimas lisosomales (*tisis*). Cuando el antígeno es demasiado grande (p. ej., gusanos), las sustancias defensivas (como las proteasas y las proteínas *citotóxicas*) también se exocitan.

En condiciones normales, la concentración de oxidantes se mantiene baja gracias a enzimas reductoras, como la catalasa y la superóxido dismutasa. Cuando se activan los macrófagos (B3), se rompe este equilibrio para poder emplear todo el poder bactericida de los oxidantes. La inflamación así pro-

A. Respuesta inmune inespecífica, reforzada por anticuerpos específicos



J

ducida (A2.4) puede lesionar también a las células defensivas y a otras células corporales.

La fagocitosis se refuerza (y la presencia de cápsula de polisacáridos en las bacterias lo posibilita) cuando la superficie del antígeno está «revestida» por IgM, IgG o componentes del complemento C3b (opsonización, A1,2). Los fagocitos disponen de **receptores** para la fracción Fc (independiente del antígeno) de la Ig y para C3b, sobre los que se pueden unir los antígenos opsonizados (importante para los antígenos TI). Este fenómeno relaciona la fagocitosis inespecífica con la respuesta inmune específica. También la *proteína ligadora de mañosa* (MBP), que se liga a los grupos mañano de la superficie de las bacterias y los virus, actúa como un «anticuerpo inespecífico» opsonizante.

La cascada de complemento se desencadena por un agresor, opsonizado con Ig (denominada *vía clásica*), pero también por agresores no opsonizados (denominada *vía alternativa*) (A1). Los componentes C3a, C4a y C5a activan a los granulocitos eosinófilos y basófilos (A4) y C5-C9 constituyen el *complejo de ataque de membrana*, que perfora la pared externa de las bacterias (gramnegativas) y las mata: citólisis (A3). También interviene la **lisozima** (= muramidasa), presente en los granulocitos, el plasma, la linfa y las secreciones y que destruye la pared de las bacterias que contienen mureína.

Las **células asesinas naturales (células NK)** también están especializadas en la defensa inespecífica frente a los virus, las micobacterias y las células tumorales. Reconocen a las células infectadas y tumorales sobre una superficie «extraña» y se acoplan a través de sus receptores Fc con los antígenos de superficie de las mismas opsonizados con IgG (CCDA = citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; A3). Las células NK rompen la membrana celular de la célula diana a través de la per/orina excitada, lo que hace que ésta muera (*atollisis*). Este mecanismo no sólo impide que los virus se multipliquen (aparato enzimático de la célula!), sino que los hace más vulnerables frente al resto del sistema defensivo.

Las células NK se activan por el **interferón (IFN)**, sobre todo IFN α y β , que se liberan por los leucocitos y los fibroblastos, y por IFN γ , liberado por los linfocitos T activados y por las propias células NK. El

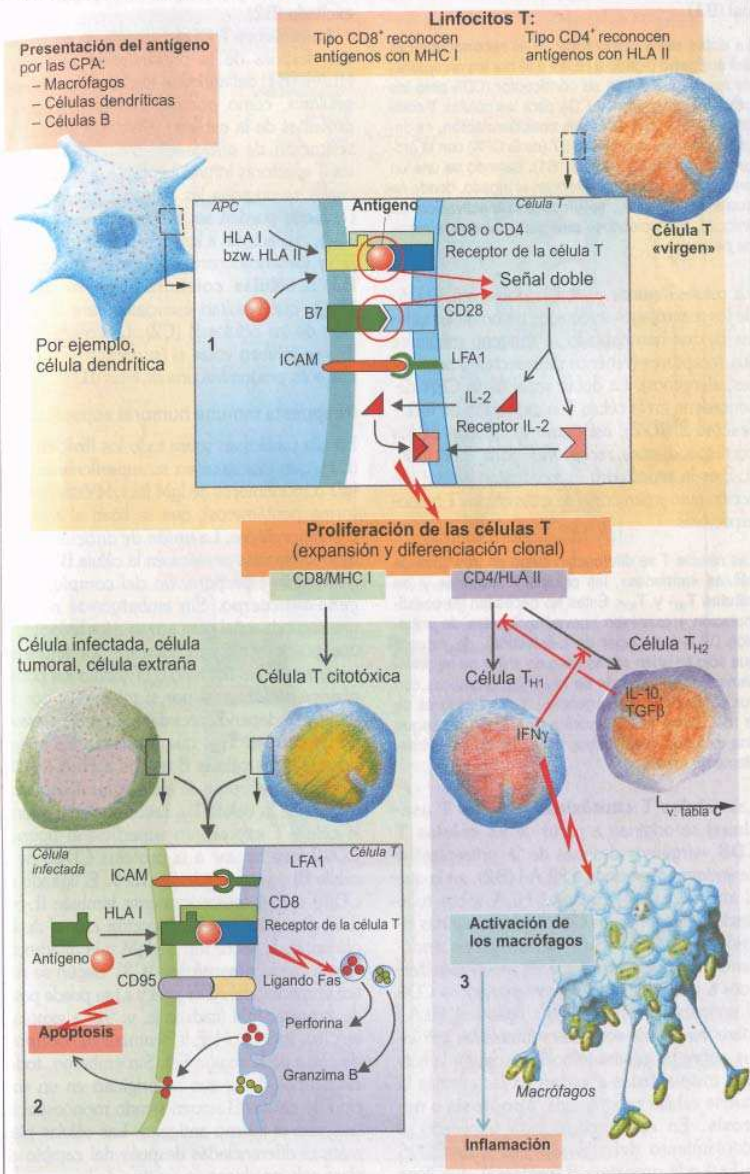
IFN, que se libera sobre todo por las células infectadas, induce en las células que todavía no se han infectado una mayor resistencia frente a los virus. Las defensinas son péptidos liberados por los fagocitos que tienen un efecto citotóxico inespecífico sobre los agresores (por formación de canales iónicos en la membrana de la célula diana), resistentes a las células NK.

Los macrófagos se originan de los monocitos circulantes o son fijos (con capacidad de movimiento local), a nivel de los senos hepático (*células de Kupffer*), de los alvéolos pulmonares, de la serosa intestinal, del seno esplénico de los ganglios linfáticos, de la piel (*células de Langerhans*), del revestimiento articular (*células A sinoviales*), del encéfalo (*microglía*) y de endotelio (en el glomérulo renal). Su conjunto se denomina sistema mononuclear fagocítico (SMF) o sistema *retículo endotelial* (SRE). Los macrófagos reconocen determinados componentes de hidratos de carbono relativamente inespecíficos en la superficie de las bacterias y las fagocitan después. Para poder eliminar a los agresores que sobreviven en los fagolisosomas, los macrófagos se tienen que activarTM (v. B3).

Defensa celular específica

La defensa inmune específica por las **células T** efectoras «armadas» se activa de una forma relativamente lenta (días) (denominada *respuesta inmune retrasada*) y se encarga de! que los antígenos (fragmentos peptídicos) sean presentados a las células T «vírgenes» mediante *células presentadoras de antígeno* «profesionales»: presentación (B1). Para! ello el antígeno queda incluido en un «bolsillo» molecular constituido por las proteínas MHC de clase I o II específicas del individuo, que en el ser humano se denominan también **HLA de clase I y II** (antígeno leucocitario humano) (el gen correspondiente es el MHC, complejo mayor de histocompatibilidad). Como CPA pueden actuar por ejemplo las *células dendríticas* infectadas por virus que se localizan sobre todo en los tejidos linfáticos. Durante la presentación (B1) se une ICAM; (molécula de adhesión intercelular) de la superficie de la CPA con LFA1 (antígeno-1 asociado a la función del linfocito) de la membrana de la célula T. Cuando llega una célula T específica para el antígeno, se refuerza la unión y la célula T se activa mediante una do- j

B. Respuesta inmune específica: activación de las células T



ble señal, que desencadena la selección clonal (B1).

La doble señal comprende: 1) el **reconocimiento del antígeno** (ligado a HLA-I o II) por los **receptores de las células T** con su **correceptor** (CD8 para las células T citotóxicas o CD4 para las células T colaboradoras) y 2) la **señal de coestimulación**, es decir, la unión de la proteína B7 (de la CPA) con la proteína CD28 de la célula T (B1). Cuando se une un antígeno sin coestimulación (en el hígado, donde no suelen existir CPA), se produce la inactivación del linfocito, produciéndose **anergia** o **tolerancia inmune periférica**.

La célula T puede recibir la doble señal tanto de los macrófagos infectados como de las células B, que han captado el antígeno mediante sus receptores (venenos de insectos o serpientes, alérgenos). La doble señal de la CPA desencadena en la célula T la expresión de *interleucina-2* (IL-2), así como la síntesis de los correspondientes **receptores para IL-2** (B1). IL-2 es la **señal para la expansión clonal** (de acción auto y paracrina) de estas células T mono-específicas.

Las células T se diferencian luego en tres tipos de células «armadas», las células **T asesinas** y las células **T_{H1}** y **T_{H2}**. Éstas no necesitan ya coestimulación y expresan nuevas moléculas de adhesión (VLA-4 en lugar de L-selectina), de manera que sólo se unen al endotelio en áreas de tejido inflamadas (en lugar de en los tejidos linfáticos con sus células madre «virgenes»). Los inhibidores de la IL-2, como la *ciclosporina A*, pueden conseguir una **inmunosupresión** muy eficaz (p. ej., en el trasplante de órganos).

Las **células T citotóxicas (células T asesinas)** se originan a partir de las **células T CD8 «virgenes»** después de la presentación de antígenos asociada a HLA-I (B2), en la que el antígeno se ha unido al HLA sobre todo desde el citosol de las CPA (virus, proteínas citosólicas: *presentación de antígenos endógenos*). Las células T asesinas reconocen después a través de su receptor asociado a CD8 el antígeno correspondiente ligado al HLA-I sobre las células corporales infectadas por virus, sobre las células tumorales y sobre las células trasplantadas e inician en las mismas la muerte celular programada: apoptosis o necrosis. En este proceso está implicado el acoplamiento del **ligando Fas** con CD95 (= Fas) o la *granzima B* (proteasa), que llega

al interior de la célula a través de la per/orina, excitada (B2).

Las **células T CD4 «virgenes»** se convierten después de la presentación asociada a HLA-II (B1) del antígeno (de las vesículas intra-celulares, como por ejemplo las bacterias o proteínas de la cubierta viral fagocitadas: *presentación de antígenos exógenos*) en células T efectoras inmaduras (T_{H0}), a partir de las, cuales se originan las células T colaboradoras (T_H), que pueden ser inflamatorias (tipo IJ T_{H1}), que activan a los macrófagos mediante el IPN γ (desencadenamiento de la inflamación; **B3**) o **células colaboradoras** de tipo 2 (T_{H2}), que resultan esenciales para la activación de las células B (C2). Las células T_{H1} y T_{H2} se inhiben entre sí (*supresión*), de forma que sólo predomina una de ellas (B3).

Respuesta inmune humoral específica

En ella participan sobre todo los linfocitos B (C1), que muestran en su superficie anclados a IgD o monómeros de IgM (la IgM disuelta con-I forma pentámeros), que se ligan al antígeno I correspondiente. La unión de anticuerpos así desencadenada provoca en la célula B la *internalización y preparación del complejo antígeno-anticuerpo*. Sin embargo, se necesita una segunda señal para activar a los linfocitos B, que puede ser desencadenada por antígenos; independientes del timo o IT (como los polisacáridos bacterianos) por sí mismos o por los antígenos dependientes del timo o DT a través de las **células T_{H2}**, que presentan los antígenos DT a las células B unidos a HLA-II (C2). Cuando el **receptor de las células T asociado a CD4** de la célula T_{H2} reconoce al antígeno, la célula T expresa en superficie el **ligando CD40** (que se une a la proteína CD40 de la célula B) y secreta además IL-4. El ligando de CD40 e IL-4 (posteriormente también IL-5 e IL-6) desencadenan la *selección clonal* de las células B, la secreción de IgM y la diferenciación a célula plasmática (C3). Según se realice el splicing del ADN (v. 8 y s.) se puede pasar, de expresar IgM (cadena μ ; v. 92) a expresar IgA (α), IgG (γ) o IgE (ϵ) (cambio de isotipo o de *clase* de la región Fc). Sin embargo, todos estos tipos de Ig que se originan en un solo clon de células B siguen siendo monoespecíficos para el mismo antígeno. Las células plasmáticas diferenciadas después del cambio de clase sólo producen ya un tipo de Ig.

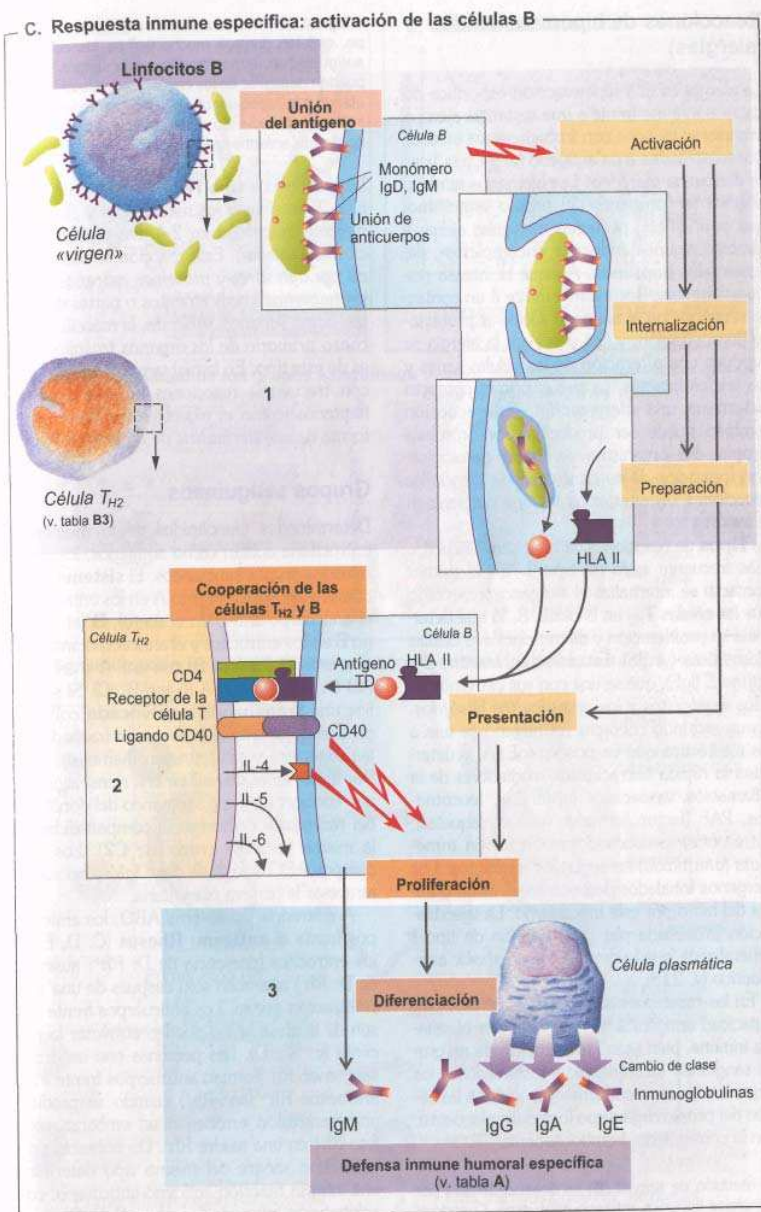


Tabla 4.6 Defensa inmune III

Reacciones de hipersensibilidad (alergias)

La alergia es una hiperreacción específica del sistema inmune frente a una sustancia ajena al organismo (aunque con frecuencia sea inocua), por tanto frente a un antígeno (v. 94 y ss.) que se denomina **alérgeno**. Los alérgenos también pueden ser proteínas del propio organismo, que se unen con pequeñas moléculas ajenas y también algunos antígenos «incompletos», denominados **haptenos**. Aunque la intensa respuesta inmune (secundaria) frente a un contacto repetido con el antígeno suele ser protectora (inmunización; v. 94 y ss.), en la alergia se produce una **alteración** de las células sanas y los tejidos intactos, ya que el primer contacto determina una **alergización**. Esta reacción también puede ser producida por proteínas propias del organismo de forma patológica, con formación de autoanticuerpos, siendo las **reacciones inflamatorias** las que determinan la lesión.

Tipos de reacciones de hipersensibilidad: la más frecuente es la de **tipo I**. En el primer contacto se internaliza el alérgeno presentado por las células T_H2 en la célula B, lo que determina su proliferación y diferenciación a células plasmáticas (v. 98). Estas liberan **inmunoglobulina E (IgE)**, que se une con sus extremos Fc a los mastocitos y los **granulados basófilos**. En un segundo contacto el antígeno se une a los mastocitos que ya poseen IgE (A) y determina la rápida liberación de mediadores de la inflamación vasoactivos (histamina, leucotrienos, PAF [factor activador de las plaquetas], entre otros), provocando una **reacción inmediata (anafilaxia)** en segundos a minutos. Los alérgenos inhalados desencadenan asma y fiebre del heno por este mecanismo. La vasodilatación provocada por una reacción de tipo I generalizada puede determinar un **shock anafiláctico** (v. 218).

En las reacciones de **tipo II** las células con capacidad antigénica son atacadas por el sistema inmune, bien sean los eritrocitos de un grupo sanguíneo incompatible transfundidos o los **haptenos** (p. ej., medicamentos) unidos a las células del propio organismo (como las plaquetas), con la consiguiente trombocitopenia.

La reacción de **tipo III (B)** es desencadenada por complejos inmunes antígeno-anticuerpo. Cuando el

antígeno se encuentra en exceso frente al anticuerpo, circulan durante mucho tiempo los complejos **antígeno-anticuerpo disueltos** en la sangre (B) y se pueden depositar en los capilares, produciéndose el **B** ataque a la pared endotelial del sistema del complemento y apareciendo dolor articular y fiebre (la denominada **enfermedad del suero**, B).

La reacción de tipo IV es mediada por las células T asesinas y los macrófagos y alcanza la B máxima intensidad en 2-4 días (tipo de reacción «retardada»). Esta reacción se desencadena por agresores y proteínas extrañas, como los **haptenos** (medicamentos o partes de plantas, como venenos). Además, la reacción de rechazo primario de los **órganos trasplantados** es de este tipo. En la piel también se producen con frecuencia reacciones de este tipo por haptenos (como el níquel en los tatuajes), en forma de una **dermatitis de contacto**.

Grupos sanguíneos

Determinados glucolípidos de la membrana eritrocitaria actúan como antígenos, los denominados grupos sanguíneos. El sistema ABO comprende A (el antígeno A en los eritrocitos y el anticuerpo anti-B en el suero), B (el antígeno B en los eritrocitos y el anticuerpo anti-A en el suero), O (ni A ni B, con anti-A y anti-B) o AB (A + B, sin anti-A ni anti-B) (C). Si se realiza una transfusión equivocada con sangre AOB, los eritrocitos se unen a través de IgM (aglutinación) y se destruyen (hemólisis; C1). Por tanto, antes de realizar una transfusión hay que conocer el grupo sanguíneo del donante y el del receptor y demostrar la compatibilidad de la misma (pruebas cruzadas; C2). Los anticuerpos ABO son de la clase IgM y no suelen atravesar la barrera placentaria.

A diferencia del sistema ABO, los anticuerpos frente al antígeno **Rhesus (C, D, E)** de los eritrocitos (presencia de D: Rh^+ ; ausencia de D: Rh^-) aparecen sólo después de una **sensibilización** previa. Los anticuerpos frente a D son de la clase IgG y pueden atravesar la placenta (v. 93, D). Las personas con un grupo sanguíneo Rh^+ forman anticuerpos frente a los eritrocitos Rh^+ (anti- Rh^+) cuando se produce una transfusión errónea o un embarazo con feto Rh^+ en una madre Rh^- . Un contacto posterior con sangre del mismo tipo determina una intensa reacción antígeno-anticuerpo, con aglutinación intravascular y hemólisis (D).

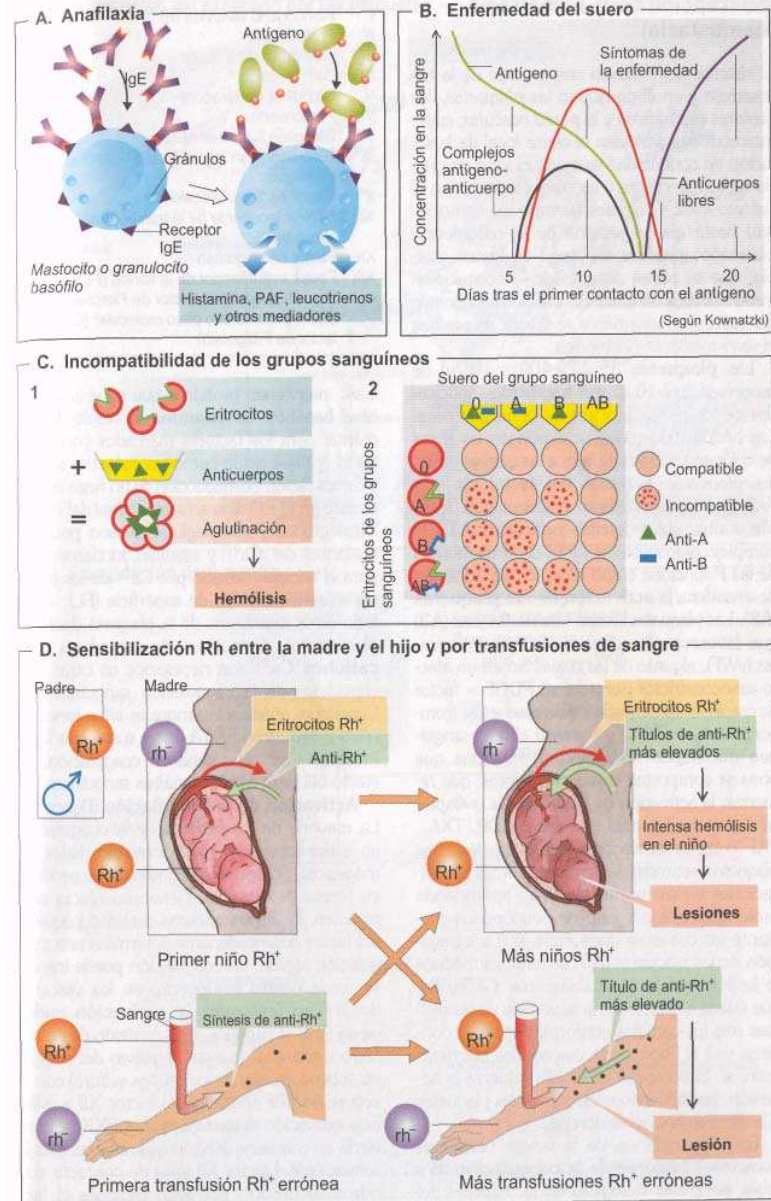


Tabla 4.7 Alérgenos, grupos sanguíneos

Interrupción de la hemorragia (hemostasia)

El sistema hemostático nos protege de la hemorragia y en él participan las *plaquetas*, los *factores del plasma* y la *pared vascular*, cuyas interacciones permiten el cierre local de la solución de continuidad vascular. El vaso lesionado reduce su calibre y las plaquetas taponan el defecto en 2-4 minutos (*tiempo de hemorragia*) hasta que el sistema de la coagulación plasmático produce un tapón de fibrina estable, que se *retrae* después de la coagulación (*retracción*), consiguiendo un cierre definitivo del vaso. Posteriormente se puede recanalizar el vaso mediante *fibrinólisis*.

Las plaquetas (P; $170-400 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ de sangre; vida 7-10 d) son fragmentos anucleados de los megacariocitos de la médula ósea. Las heridas hacen que se expongan las fibras de colágeno subendoteliales a las que se anclan las plaquetas a través del factor de von Willebrand (que circula en el plasma y se deposita a nivel subendotelial) (adhesión; A1). El complejo glucoproteína Ib/K de la membrana de las P funciona como receptor. La adhesión desencadena la activación de las plaquetas (A2). Las plaquetas liberan otras sustancias (A3) que favorecen la adhesión de otras plaquetas (vWF), algunas de las cuales tienen un efecto vasoconstrictor (serotonina, PDGF = factor de crecimiento derivado de las plaquetas; tromboxano $A_2 = \text{TXA}_2$) y retrasan el flujo sanguíneo (facilitando la adhesión), mientras que otras se comportan como mediadores, que refuerzan la activación de las plaquetas y «capturan» y activan a más plaquetas (ADP, TXA_2 , PAF = factor activador de las plaquetas). Las plaquetas activadas sufren importantes modificaciones en su morfología (A4), apareciendo prolongaciones a modo de pseudópodos mediante las cuales se unen entre sí. La agregación de las plaquetas (A5) se refuerza mediante la trombina y se estabiliza con GPIIb/IIIa, que queda expuesto en la superficie de las mismas tras los cambios conformacionales y donde se une al fibrinógeno uniendo las plaquetas entre sí. El complejo GPIIb/IIIa refuerza la adhesión, posibilitando el anclaje de las plaquetas a la fibronectina subendotelial.

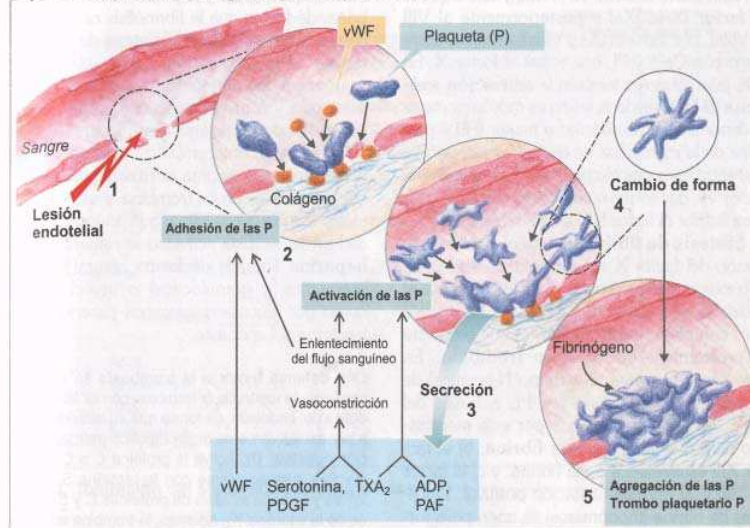
En la coagulación de la sangre participan numerosos factores **de la coagulación (B y tabla; semividas biológicas en h)**. Además del

I	Fibrinógeno semivida (h)	98-120
II*	Protrombina	
III	Tromboplastina tisular	
IV	Ca^{2+} ionizado	
V	Globulina aceleradora	20
VI*	Proconvertina	5
VIII	Globulina A antihemofilia	12
IX*	Globulina B antihemofilia (PTC, factor Christmas)	24
X*	Factor de Stuart-Prower	30
XI	PTA (antecedente de la tromboplastina plasmática)	48
XII	Factor de Hageman	50
XIII	Factor estabilizador de la fibrina (FEF)	250
-	Precalicerina (PKK; factor de Fletcher)	
-	Ciníngeno de alto peso molecular (CAP; factor de Fitzgerald)	

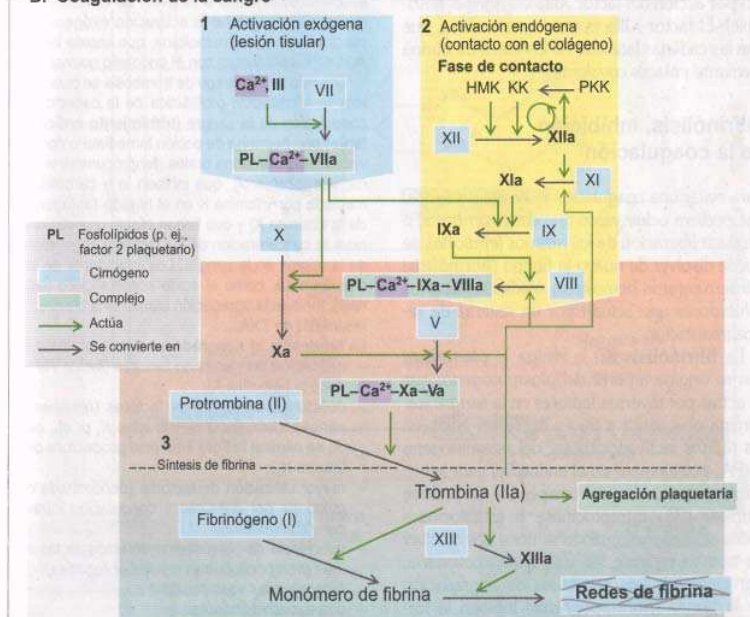
Ca^{2+} intervienen proteínas que se sintetizan a nivel hepático. La vitamina K resulta fundamental para los factores marcados con la letra K, ya que actúa como un cofactor para la γ -carboxilación postraducción de un resto de glutamato en el extremo aminoterminal del factor. Estos grupos γ -carboxiglutamilo son potentes quelantes del Ca^{2+} y resultan fundamentales para el anclaje mediado por Ca^{2+} de los factores a los fosfolípidos de superficie (FL), sobre todo en la membrana de la plaqueta (factor 31 plaquetario); *formación de complejos*. Los cationes Ca^{2+} son necesarios en otras muchas fases de la coagulación sanguínea (B). Cuando se añade a la sangre iones Ca^{2+} como el *oxalato* o *EDTA*, estas sustancias ligan los iones Ca^{2+} dificultando la coagulación, un efecto útil para muchos análisis sanguíneos.

Activación de la coagulación (B, arriba). La mayoría de los factores de la coagulación no están activos en condiciones normales (*inógenos*). Su activación (índice a) se produce en forma de cascada. Tienen un efecto acumulativo, de forma que una cantidad pequeña del factor desencadenante determina una coagulación rápida. La coagulación puede iniciarse desde dentro (endógena, en los vasos) o desde fuera (exógena). La activación endógena (B2) se produce en el contexto de una *lesión endotelial* (cargas negativas del colágeno subendotelial y de los grupos sulfuro) con la activación por contacto del factor XII a XIIa. Esta activación determina que la PKK se convierta en calicreína (KK), lo que refuerza más la activación del factor XII (*fase de contacto* con retroalimentación positiva). Después el fac-

A. Interrupción del sangrado por las plaquetas



B. Coagulación de la sangre



tor XIII activa al factor XI (a XIa) y éste a su vez al factor IX (a IXa) y posteriormente al VIII (a VIIIa). Los factores IXa y VIIIa forman un complejo con Ca^{2+} y PL que activa al factor X. En esta fase converge también la activación **exógena** (B). Cuando la lesión es muy importante la denominada *trombocinas tisular* (FIII = proteína de la membrana de las células no vasculares) entra en contacto con la sangre y se activa el factor VII, que forma un complejo con Ca^{2+} y PL para activar al factor X (y también al IX).

Síntesis de fibrina (B, abajo). Tras la activación del factor X a Xa por la vía endógena y/o exógena (más rápida), el factor Xa activa al factor V, que forma (Va) junto con Ca^{2+} y PL otro complejo («protrombinasa») que convierte la protrombina (factor H) en trombina. En este paso se separa el extremo N-terminal de la protrombina fijado a los PL a través del Ca^{2+} . La trombina liberada por este mecanismo activa: a) fibrinógeno a fibrina; b) el factor XIII estabilizador de la fibrina, y c) el factor V, VIII y XI (retroalimentación positiva). Las fibras de fibrina (monómeros) se unen para formar redes de *fibrina*, (soluble), que se convierten por acción del factor XIIIa en *fibrina*, (insoluble). El factor XIIIa es una transamidasa, que une las cadenas laterales de las fibras de fibrina mediante enlaces covalentes.

Fibrinólisis, inhibición de la coagulación

Para evitar una coagulación excesiva (trombos) que pudiera ocluir vasos grandes (*trombosis*) o producir liberación de los mismos (*embolia*), se puede disolver de nuevo la fibrina (*fibrinólisis*) o interrumpir la hemostasia mediante *factores inhibidores* que actúan por un sistema de retroalimentación.

La fibrinólisis (C) la realiza la plasmina, que se origina a partir del *plasminógeno*, que se activa por diversos factores en la sangre (calicreína plasmática a través del factor XIIa), en los tejidos (activador tisular del plasminógeno = tPA, por ejemplo en el endotelio) y en la orina (urocinasa). A nivel terapéutico se pueden emplear tPA, estreptocinasas o estafilocinasas como activadores, cuando se tiene que disolver un trombo reciente (en una arteria coronaria, por ejemplo). Los productos de degradación de la fibrina (*fibrinopéptidos*) inhiben la for-

mación del trombo y la polimerización de la fibrina, de forma que la fibrinólisis no se puede contrarrestar mediante la síntesis de más sustratos de la coagulación. La α_2 -antiplasmina se opone a una fibrinólisis exagerada de forma fisiológica y a nivel terapéutico se puede emplear el ácido tranexámico con igual fin.

La proteína antitrombótica más importante del plasma es la serpina antitrombina III (D), que se forma con la trombina y el complejo factor IXa, Xa, XIa y XIIa y que inhibe su actividad proteasa. Esta actividad se refuerza por heparina liberada de forma natural (por los mastocitos y granulocitos) o inyectada, así como por glucosaminoglicanos parecidos a B heparina del endotelio.

Otra **defensa frente a la trombosis** se consigue mediante la unión de la trombina con la *trombomodulina* del endotelio, de forma que su actividad pasa a ser exclusivamente antitrombótica (retroalimentación negativa; D). Activa la proteína C a Ca y ésta inactiva, tras acoplarse con la proteína S, al factor Va y VIII (la síntesis de proteínas C y S depende de la vitamina K). Además, la trombina se inhibe por la α_2 -macroglobulina y α_1 -antitripsina (D). En el endotelio se sintetiza el *inhibidor de la tromboplastina tisular*, que inhibe la activación exógena de la coagulación, y la *prostaciclina*, que impide la adhesión de las plaquetas con el endotelio normal.

Cuando existe riesgo de trombosis se puede realizar una inhibición profiláctica de la capacidad de coagulación de la sangre (**tratamiento anticoagulante**) con *heparina* de acción inmediata o con derivados de la cumarina orales (fenprocumón, warfarina, acenocumarol), que inhiben la γ -carboxilación mediada por vitamina K en el hígado (*antagonistas de la vitamina K*) y que tienen efecto una vez disminuye la concentración de los factores dependientes de la misma en la sangre. Los inhibidores de la *ciclooxigenasa*, como el *ácido acetilsalicílico* (aspirina®), inhiben la agregación plaquetaria bloqueando la síntesis de TXA_2 . La **tendencia al sangrado** se puede producir por:

1. deficiencia congénita de factores (factor VIII produce la hemofilia A),
2. deficiencia adquirida de factores (*lesiones hepáticas, deficiencia de vitamina K*, p. ej., cuando se elimina la flora intestinal productora de vitamina K_2),
3. mayor utilización de factores (denominada coagulopatía por consumo = *coagulación intravascular diseminada*),
4. deficiencia de plaquetas o defectos de las mismas (*trombocitopenias o trombocitopatías*),
5. determinadas vasculopatías o
6. una excesiva fibrinólisis.

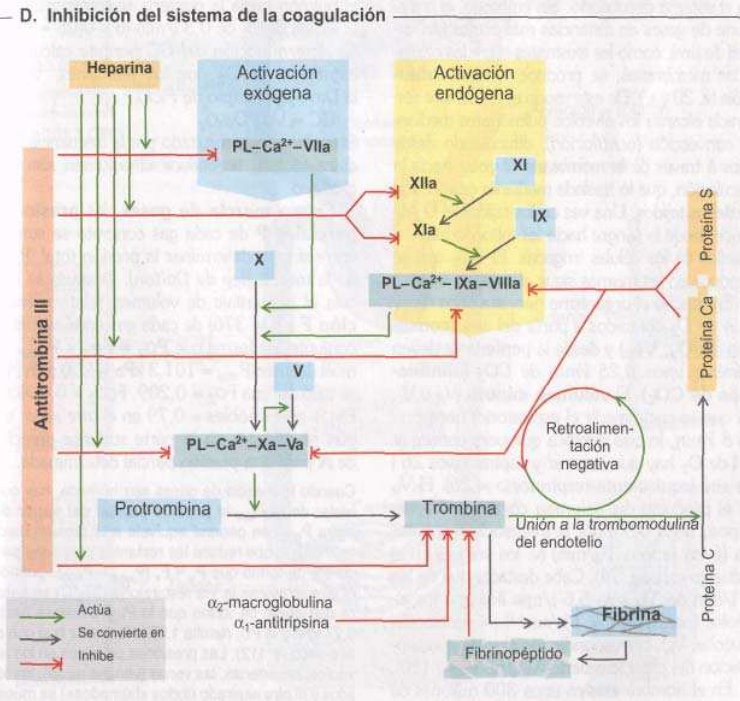
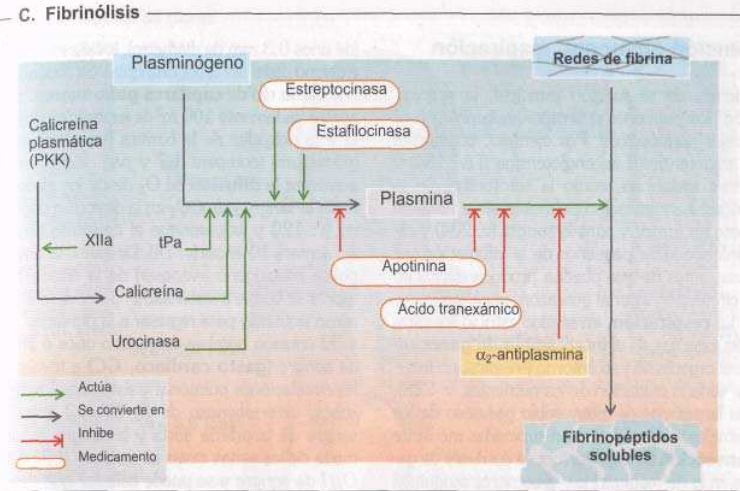


Tabla 4.9 Fibrinólisis, inhibición de la coagulación

Respiración

Función pulmonar, respiración

Además de su función principal, la *respiración*, los pulmones desempeñan también funciones metabólicas. Por ejemplo, convierten la angiotensina I en angiotensina II (v. 184) y extrae sustancias, como la serotonina, de la sangre. La circulación pulmonar sirve también como un *tampón para la sangre* (v. 204) y elimina coágulos pequeños de la circulación venosa, antes de que puedan producir daños en la circulación arterial (¡corazón, encéfalo!).

La respiración, en sentido estricto «respiración externa», es el intercambio de **gases** entre el organismo y su entorno («respiración interna» sería la oxidación de los nutrientes, v. 228). Las largas vías de intercambio gaseoso de los animales multicelulares son superadas mediante convección (v. 24), bien con la corriente de gases en la vía respiratoria y la corriente sanguínea en el sistema circulatorio. Sin embargo, el transporte de gases en distancias más cortas (del orden de μm), como las existentes entre las células y las membranas, se produce mediante difusión (v. 20 y s.). De este modo el O_2 del aire respirado alcanza los alvéolos pulmonares mediante convección (*ventilación*), difundiendo desde ellos a través de la membrana alveolar hacia la circulación, que lo traslada mediante convección hasta los tejidos. Una vez en los tejidos el O_2 difunde desde la sangre hacia las mitocondrias del interior de las células irrigadas. El CO_2 que se produce en las mismas sigue el camino inverso.

En reposo el organismo necesita unos $0,31/\text{min}$ de O_2 obtenidos a partir del aire (**consumo de O_2 , V_{O_2}**) y desde la periferia se deben eliminar unos $0,25/\text{min}$ de CO_2 (eliminación de **CO_2**) El volumen minuto (V_M o V_E , ya que se suele medir el espiratorio) necesario es $8/\text{min}$, lo que significa que para conseguir 1 l de O_2 hay que inspirar y espirar unos 26 l de aire (*equivalente respiratorio* = 26). El V_M es el producto del **volumen corriente** ($\text{V}^\wedge$, en reposo unos $0,5$ l) por la frecuencia respiratoria (f , en reposo $16/\text{min}$) (v. los valores en el esfuerzo en pág. 74). Cabe destacar que de los $8/\text{min}$ del V_M sólo $5,6/\text{min}$ llegan a los alvéolos (para una $f = 16/\text{min}$) (= ventilación alveolar, V_A), correspondiendo el resto a la ventilación del espacio muerto ($\text{V}_\text{g}^\wedge$) (v. 114 y 120).

En el hombre existen unos **300 millones de alvéolos**, unas vesículas de pared delgada

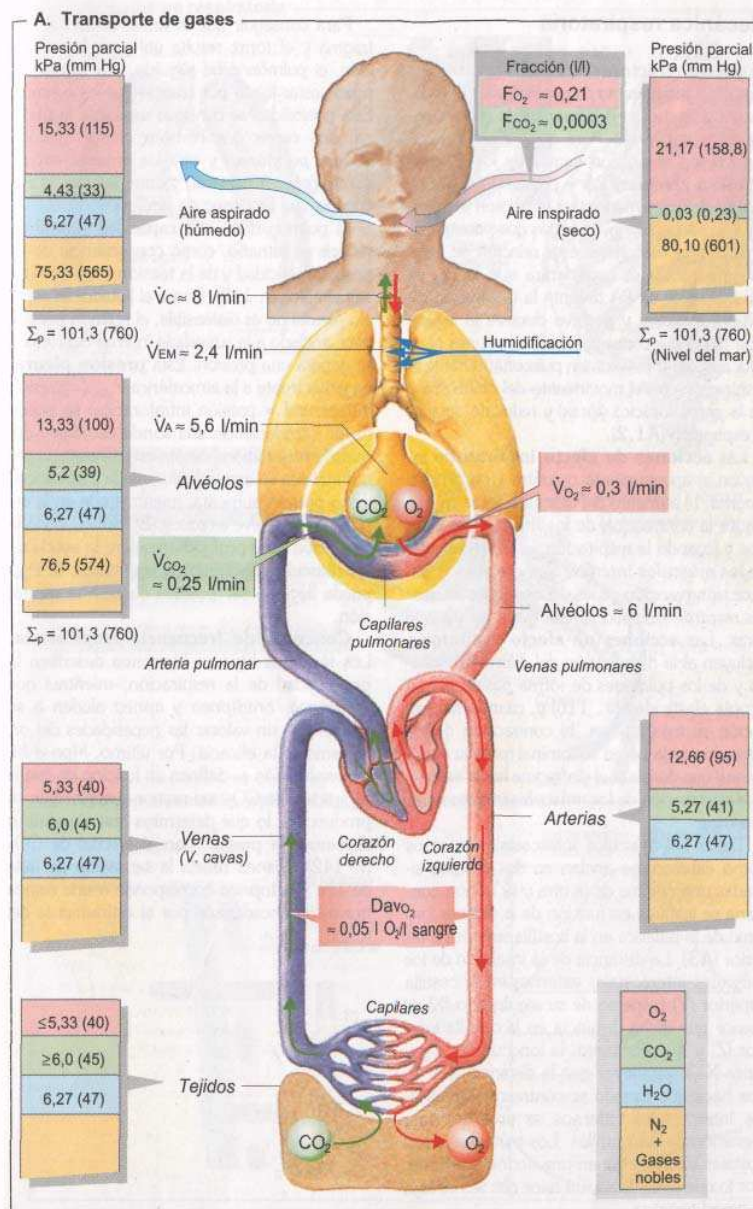
(de unos $0,3$ mm de diámetro), localizadas en el extremo distal del árbol bronquial. Se rodean de una densa red de **capilares** pulmonares. Sus aproximadamente 100 m^2 de superficie conjunta y la delgadez de la barrera hematoalveolar (pocas μm) (compare 1.7 y pág. 22) permite aumentar la difusión de O_2 desde los alvéolos hacia la sangre y de CO_2 en la dirección contraria (v. 120 y ss.), aunque el consumo de O_2 aumentara 10 veces (v. 74). Después, la sangre pobre en oxígeno («venosa») de la arteria pulmonar se vuelve a «arterializar» y atraviesa el corazón izquierdo para regresar a la periferia.

El corazón bombea en reposo unos $6/\text{min}$ de sangre (gasto cardíaco, GC) a través de las circulaciones pulmonar y sistémica. La *diferencia arteriovenosa de O_2* (Davo_2) entre la sangre de la arteria aorta y la sangre venosa mixta de las venas cavas es de unos $0,05$ l de O_2 de sangre y se puede calcular que desde el pulmón hacia la periferia se transportan un volumen de O_2 de $0,3/\text{min}$ ($6 \times 0,05 = \text{V}_{\text{O}_2}$). La *determinación del GC* permite calcular la captación de O_2 por los pulmones, V_{O_2} y la Davo_2 (principio de Fick).

$\text{GC} = \text{V}_{\text{O}_2}/\text{Davo}_2$ [5.1]
Si se divide este resultado por la frecuencia cardíaca (pulso), se deduce el volumen sistólico cardíaco.

En una **mezcla de gases**, las presiones parciales **P** de cada gas concreto se suman **I** entre sí para determinar la presión total (P_{total}) **J** de la mezcla (ley de Dalton). Después se calcula el porcentaje de volumen relativo (fracción **F** 1/1, v. 376) de cada gas en el volumen conjunto, de forma que $P_{\text{O}_2} = F_{\text{O}_2} \times P_{\text{total}}$. Al nivel del mar ($P_{\text{total}} = 101,3 \text{ kPa} = 760 \text{ mm Hg}$) se calcula una $F_{\text{O}_2} = 0,209$, $F_{\text{CO}_2} = 0,0003$ y $F_{\text{N}_2} + \text{gases nobles} = 0,79$ en el aire seco, según se muestra en la parte superior derecha de A para una presión parcial determinada.

Cuando la mezcla de gases sea húmeda, hay que restar de la P_{total} la **presión parcial del vapor de agua** $P_{\text{H}_2\text{O}}$ (en general equivale a la presión barométrica), lo que reduce las restantes presiones parciales, de forma que $P_x = F_x (P_{\text{total}} - P_{\text{H}_2\text{O}})$. Cuando el aire atraviesa la vía respiratoria (37°C) se satura con agua, de forma que la $P_{\text{H}_2\text{O}}$ aumenta hasta $6,27 \text{ kPa}$ y la P_{O_2} resulta $1,32 \text{ kPa}$ menor que con el aire seco (v. 112). Las presiones parciales en los alvéolos, las arterias, las venas (venosa mixta), los tejidos y el aire espirado (todos «húmedos») se muestran en la tabla A.



Mecánica respiratoria

La **fuerza »tractor«** de la ventilación y, por tanto, del intercambio de gases entre los alvéolos y el entorno, es la diferencia de presión entre estos territorios. Para que se produzca la inspiración la presión dentro de los alvéolos (**presión alveolar, P_A** = presión intrapulmonar, **B**) debe ser menor que la presión barométrica P_{bar} del entorno, mientras que para que se produzca la espiración esta relación se tiene que invertir. Si se considerara que la P_{bar} es nula, el valor de P_A durante la inspiración resultaría negativo y positivo durante la espiración (**B**). Para conseguir estas presiones hace falta aumentar el volumen pulmonar durante la inspiración con el movimiento del diafragma y de la pared torácica (tórax) y reducirlo durante la espiración (A 1,2).

Las **acciones** de efecto inspiratorio incluyen a) aplanamiento o contracción del diafragma, b) aumento del diámetro torácico mediante la contracción de los músculos *escale-nos* y (cuando la respiración es más profunda) de los **músculos intercostales externos** y c) a veces intervención de los denominados músculos respiratorios accesorios, que ensanchan el tórax. Las acciones de efecto espiratorio incluyen a) la disminución del diámetro torácico y de los pulmones de forma pasiva por su propia elasticidad (v. 116) y, cuando la espiración es más intensa, b) contracción de los músculos de la pared abdominal (prensa abdominal) que desplaza el diafragma hacia arriba y c) la contracción de los **músculos intercostales internos**.

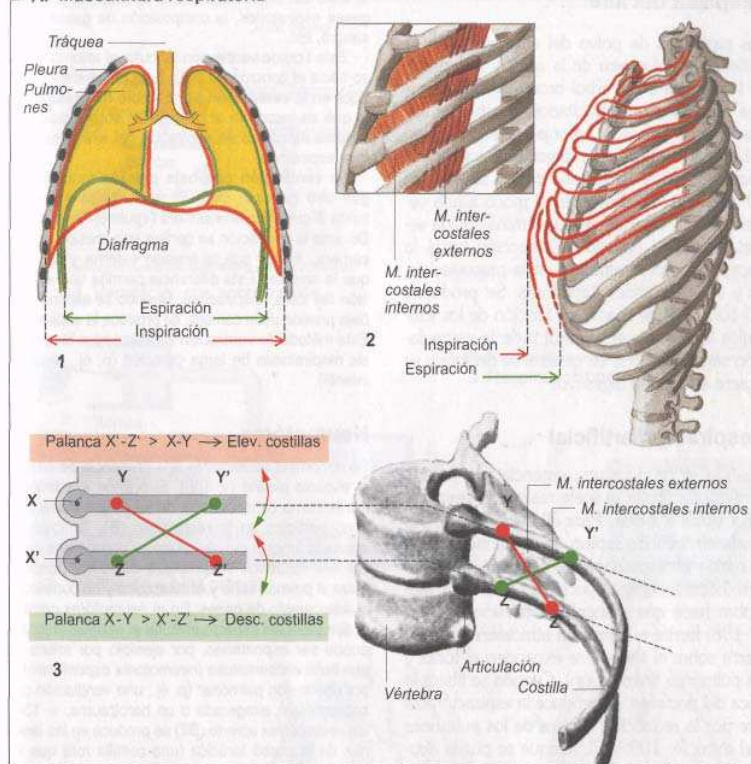
Tanto los músculos intercostales internos como externos se anclan en dos costillas situadas una encima de la otra y su acción contraria se justifica en función de la distinta longitud de la palanca en la costilla superior e inferior (A3). La distancia de la inserción de los músculos intercostales externos en la costilla superior (Y) respecto de su eje de giro (X) es menor que dicha distancia en la costilla inferior (Z' y X'). Por tanto, la longitud de la palanca X'-Z' es mayor que la distancia X-Y, lo que hace que cuando se contraen los músculos intercostales externos se produzca una elevación de las costillas. Los músculos intercostales internos tienen una acción contraria, por lo que su contracción hace que se retraiga la pared torácica.

Para conseguir que el movimiento del diafragma y el tórax resulte útil para la ventilación, el pulmón debe seguirlo, por lo que no puede estar fijado por completo a los mismos. Esta posibilidad se consigue mediante la **pleura**, dos capas que revisten una el pulmón (*pleura pulmonar*) y otra los órganos circundantes (*pleura parietal*) y entre las que se encuentra una fina capa de líquido.

El pulmón tiene una capacidad natural de reducir su tamaño, como consecuencia de su propia elasticidad y de la tensión superficial de 1 sus alvéolos (v. 118). Como el líquido del espacio pleural no es distensible, el pulmón permanece anclado a la superficie interna del tórax y se genera una presión. Esta **presión pleural** negativa frente a la atmosférica P_{pleu} (= presión intrapleural = presión intratorácica) se puede medir introduciendo una sonda *esofágica* durante la respiración («dinámica»). Cuando la pared torácica se expande durante la inspiración, la dicha presión aumenta, mientras que en la espiración se vuelve a reducir (B). Sólo cuando la espiración muy profunda requiere la ayuda de los músculos respiratorios accesorios, la P_{pleu} puede llegar a ser positiva durante la espiración.

Concepto de frecuencia respiratoria. Los términos hiper e *hipopnea* describen la profundidad de la respiración, mientras que taquipnea, bradipnea y apnea aluden a su frecuencia, sin valorar las necesidades del organismo ni la eficacia. Por último, hipo e *hiperventilación* se definen en función de que la 1 espiración de CO_2 sea menor o mayor que su producción, lo que determina que aumente o disminuya la presión parcial arterial de CO_2 (v. 142). Disnea refleja la sensación de falta de aire y *ortopnea* corresponde a una disnea j grave, desencadenada por el estiramiento del tórax.

A. Musculatura respiratoria



B. Presión alveolar P_A y pleural P_{pleu} durante la respiración

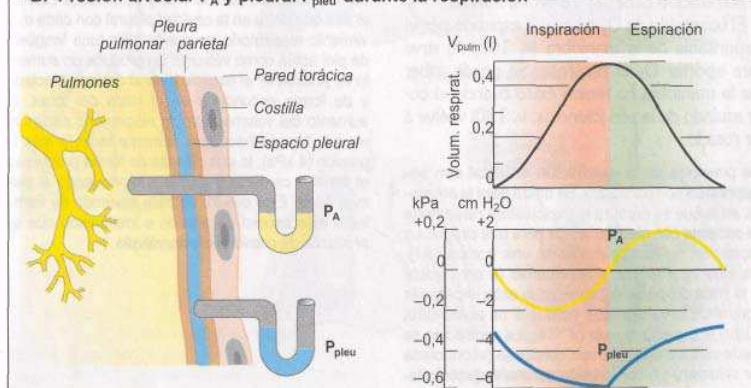


Tabla 5.2 Mecánica respiratoria

Limpieza del aire

Las partículas *de* polvo del aire respirado se detienen en el **moco** de la nariz y la faringe, de la tráquea o del árbol bronquial. Los cuerpos extraños son fagocitados *in situ* por los macrófagos y/o son empujados en el moco del **epitelio ciliado** en dirección hacia la tráquea. Los cilios del epitelio ciliado se mueven 10-20 veces/s y desplazan el moco a una velocidad de 1 cm/min en una lámina líquida secretada por el epitelio en dirección hacia la boca, un proceso alterado en la mucoviscidosis y en los grandes fumadores. Se producen 10-100 ml/d de moco, en función de los estímulos locales (p. ej., humo) y de la estimulación vagal. El moco en general se deglute y se digiere en el tubo digestivo.

Respiración artificial

Cuando se produce una urgencia por parada respiratoria súbita se suele realizar la **respiración boca a boca**. Para ello se coloca al paciente en decúbito supino, se mantiene cerrada su nariz y el responsable de la misma introduce aire (boca a boca) al paciente (A3). Esta maniobra hace que aumente la presión alveolar (v. 108) frente a la presión atmosférica que se ejerce sobre el tórax y se expanden el tórax y los pulmones (inspiración). Cuando se libera la boca del paciente, se produce la espiración del aire por la retracción elástica de los pulmones y el tórax (v. 109, A2), aunque se puede ayudar ejerciendo presión sobre el tórax. El ritmo de respiración debe ser 16 veces/minuto.

El contenido de O_2 en el aire espirado por el responsable de la maniobra (v. 107, A) sirve para aportar O_2 al paciente. Se puede saber que la maniobra ha tenido *éxito* cuando el color azulado de la piel (cianosis, v. 130) vuelve a ser rosado.

Los principios de la **ventilación artificial con sobrepresión** son parecidos. Se utiliza para la anestesia, en la que se paraliza la musculatura respiratoria del paciente con medicamentos para una cirugía. La inspiración se realiza mediante una bomba (A1). Las vías inspiratorias y espiratorias (a ser posible en la boca del paciente) tienen que estar separadas (control de la ventilación), porque si no aumentaría mucho el espacio muerto (v. 114). La ventilación se puede realizar con volumen constante («controlada por volumen») o con presión constante («controlada por presión»). En ambos casos hay que controlar

el éxito del proceso midiendo la concentración de gases espiratorios, la composición de gases en la sangre, etc.

Este tipo de ventilación dificulta el retorno venoso hacia el corazón (v. 204). Esta desventaja se reduce en la **ventilación por cambio de presión**, en la que se incorpora al sistema de sobrepresión un sistema mecánico de aspiración del aire durante la fase espiratoria.

La **ventilación con baja presión** funciona según otro principio (A2). El paciente se introduce hasta el cuello en una cámara («pulmón de acero»). Durante la espiración se genera una presión en esa cámara, menor que la presión externa y también que la alveolar. Esta diferencia permite una expansión del tórax (inspiración). Cuando se elimina esta baja presión de la cámara, se produce la espiración. Este método de ventilación se utiliza para las parálisis respiratorias de larga duración (p. ej., parálisis infantil).

Neumotorax

Se denomina **neumotorax** a la presencia de aire en el espacio pleural (v. 108). El pulmón afectado se retrae como consecuencia de su propia elasticidad y no participa en la respiración (B). También se afecta la función del otro pulmón, porque una parte del aire respirado se desplaza de forma pendular entre el pulmón sano y el colapsado y no contribuye al intercambio de gases. En el **neumotorax cerrado** el aire pasa del espacio alveolar al espacio pleural y puede ser espontáneo, por ejemplo por rotura de una bula enfisematosa (**neumotorax espontáneo**), o por una lesión pulmonar (p. ej., una ventilación con sobrepresión exagerada o un barotrauma; v. 134). Un **neumotorax abierto** (B2) se produce en las lesiones de la pared torácica (una costilla rota que lesiona el pulmón). El **neumotorax valvular** (B3) supone una amenaza para la vida y se produce cuando el aire que entra en la cavidad pleural con cada movimiento respiratorio no puede salir (una lengüeta de piel actúa como válvula). Se produce un aumento de presión en el espacio pleural del lado afectado y de forma secundaria en el resto del tórax. El aumento del volumen minuto respiratorio secundario a la hipoxia hace que aumente todavía más la presión (4 kPa), lo que dificulta de forma progresiva el llenado cardíaco y acaba comprimiendo al pulmón sano. Este cuadro se trata aliviando de forma lenta este exceso de presión e impidiendo que se produzca de nuevo el efecto válvula.

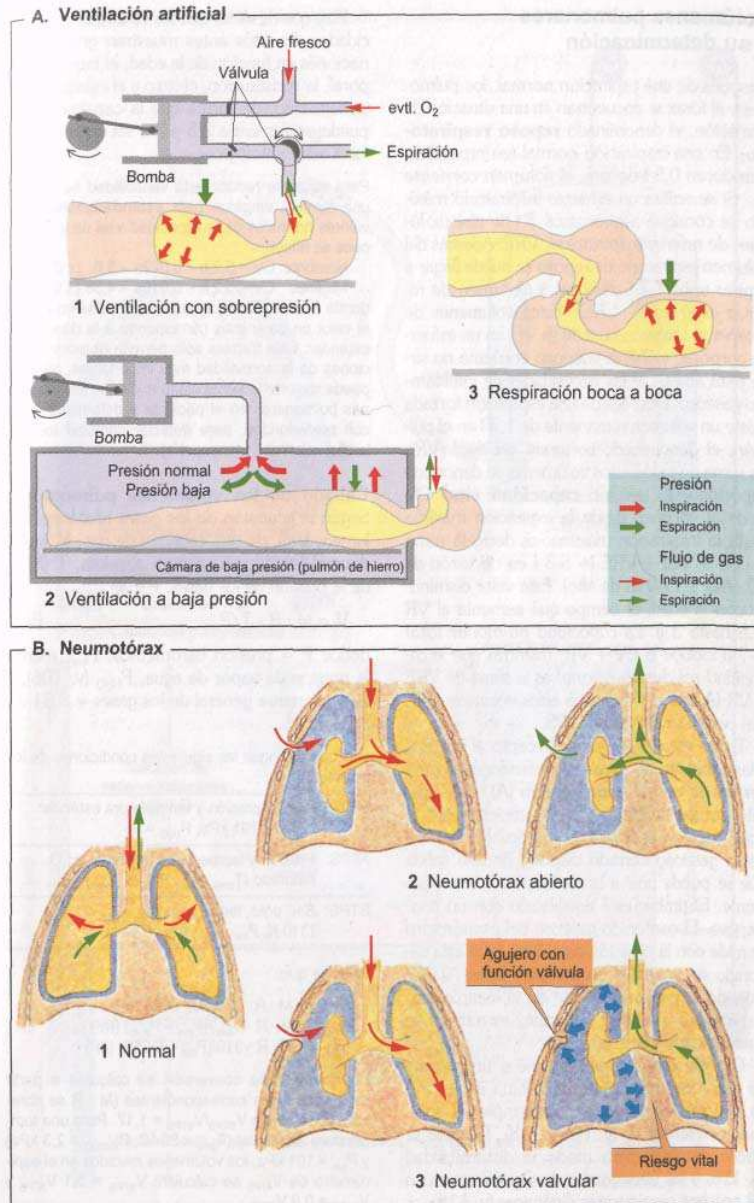


Tabla 5.3 Ventilación artificial, neumotórax

Volúmenes pulmonares y su determinación

Después de una espiración normal, los pulmones y el tórax se encuentran en una situación de relajación, el denominado **reposo respiratorio**. En una inspiración normal (en reposo) se introducen 0.5 l de aire, el *volumen corriente* V_c . Si se realiza un esfuerzo inspiratorio máximo se consigue aspirar unos 3 l de aire (*volumen de reserva inspiratorio*, VRI). Además del volumen espiratorio de reposo se puede llegar a espirar unos 1,7 l adicionales (*volumen de reserva espiratorio*, VRE). Estos volúmenes de reserva se emplean cuando (p. ej., en un esfuerzo corporal, v. 74) el volumen comente no sirve para abastecer las necesidades de intercambio gaseoso. Después de una espiración forzada existe un volumen remanente de 1.31 en el pulmón, el denominado *volumen residual* (VR). La suma de todos estos volúmenes se denomina *capacidad*. El término capacidad vital CV alude al volumen desde la espiración máxima hasta la inspiración máxima, es decir, la suma de $VC + VRI + VRE$ ($= 5.3$ l en un varón de 20 años y 1.80 m de alto). Este valor disminuye con la edad, al tiempo que aumenta el VR (1.5 hasta 3 l). La *capacidad pulmonar total* (6-7 l) incluye la $CV + VR$, mientras que la *capacidad residual funcional* es la suma de $VRE + VR$ (A y v. 114). Todos estos volúmenes sirven para las relaciones BTPS.

Todos estos volúmenes, excepto el residual y las capacidades en las que interviene, se pueden medir con el espirómetro (A). Este aparato consta de un recipiente impermeable al agua que lleva incorporado un timbre. Este espacio gaseoso cerrado dispone de una salida que se puede unir a la vía respiratoria del paciente. El timbre está equilibrado con un contrapeso. El contenido gaseoso del espirómetro se mide con la posición del timbre, que está calibrado en unidades de volumen (litros ATPS). Cuando el paciente respira en el espirómetro (espiración) el timbre asciende, mientras que cuando inspira desciende (A).

Cuando este aparato se une a un sistema de escritura continua se denomina espirógrafo. Así se puede medir, por ejemplo, el *volumen corriente*. V_c (v. 106 y 118). También se puede emplear para medir la distensibilidad (v. 116) y las necesidades de O_2 , así como en las pruebas respiratorias dinámicas (v. 118).

Hay que destacar que los volúmenes y capacidades descritos antes muestran grandes variaciones en función de la edad, el tamaño corporal, la constitución, el sexo y el estado de entrenamiento, de forma que la capacidad vital puede oscilar entre 2.5 y 7 l, sin que estos valores sean patológicos.

Para tratar de reducir esta variabilidad se emplea una fórmula empírica para estandarización. Los valores normales de la capacidad vital de los europeos se miden:

$$\text{Hombres: } CV = 5,2 h - 0,022a - 3,6 (\pm 0,58)$$

$$\text{Mujeres: } CV = 5,2 h - 0,018a - 4,36 (\pm 0,42)$$

donde h es la altura en metros, a la edad en años y el valor en paréntesis corresponde a la desviación estándar. Esta fórmula sólo permite detectar variaciones de la normalidad muy importantes, pero se puede mejorar la sensibilidad midiendo los volúmenes pulmonares en el paciente y determinándolos con posterioridad, para detectar cambios (control evolutivo en una broncopatía).

Cálculo de los volúmenes pulmonares. Según la ecuación de los gases ideales el volumen, V (l), de una cantidad de gas, M (mol), depende de la temperatura absoluta, T (K), v , de la presión de los gases, P (Pa):

$$V = M \cdot R \cdot T / P \quad [5.2]$$

donde P = presión barométrica, P_{bar} , menos la presión de vapor de agua, P_{H_2O} (v. 106). y R = constante general de los gases = $8.31 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Hay que distinguir las siguientes condiciones de los volúmenes:

Seco a presión y temperatura estándar (273 K, 101 KPa, $P_{H_2O} = 0$)

Presión y temperatura ambiente, H_2O saturado (T_{amb} , P_{bar} , P_{H_2O} a T_{amb})

Sat. pres. temp. corporal (310 K, P_{bar} , $P_{H_2O} = 6.25 \text{ kPa}$)

Para las que:

$$V_{\text{STPD}} = M \cdot R \cdot 273 / 101.0000 (\text{m}^3) V_{\text{ATPS}} \\ = M \cdot R \cdot T_{\text{amb}} / (P_{\text{bar}} - P_{H_2O}) (\text{m}^3) V_{\text{BTPS}} = M \cdot R \cdot 310 / (P_{\text{bar}} - 6.250) (\text{m}^3)$$

Los factores de conversión se calculan a partir de los cocientes correspondientes ($M \cdot R$ se abrevia), por ejemplo $V_{\text{BTPS}}/V_{\text{STPD}} = 1.17$. Para una temperatura ambiente ($T_{\text{amb}} = 20^\circ \text{C}$; $P_{\text{atm}} = 2.3 \text{ kPa}$) y $P_{\text{bar}} = 101 \text{ kPa}$, los volúmenes medidos en el espirómetro de V_{ATPS} se calculan: $V_{\text{BTPS}} = 1.1 V_{\text{ATPS}}$ y $V_{\text{STPD}} = 0.9 V_{\text{ATPS}}$.

A. Volúmenes pulmonares y su medición

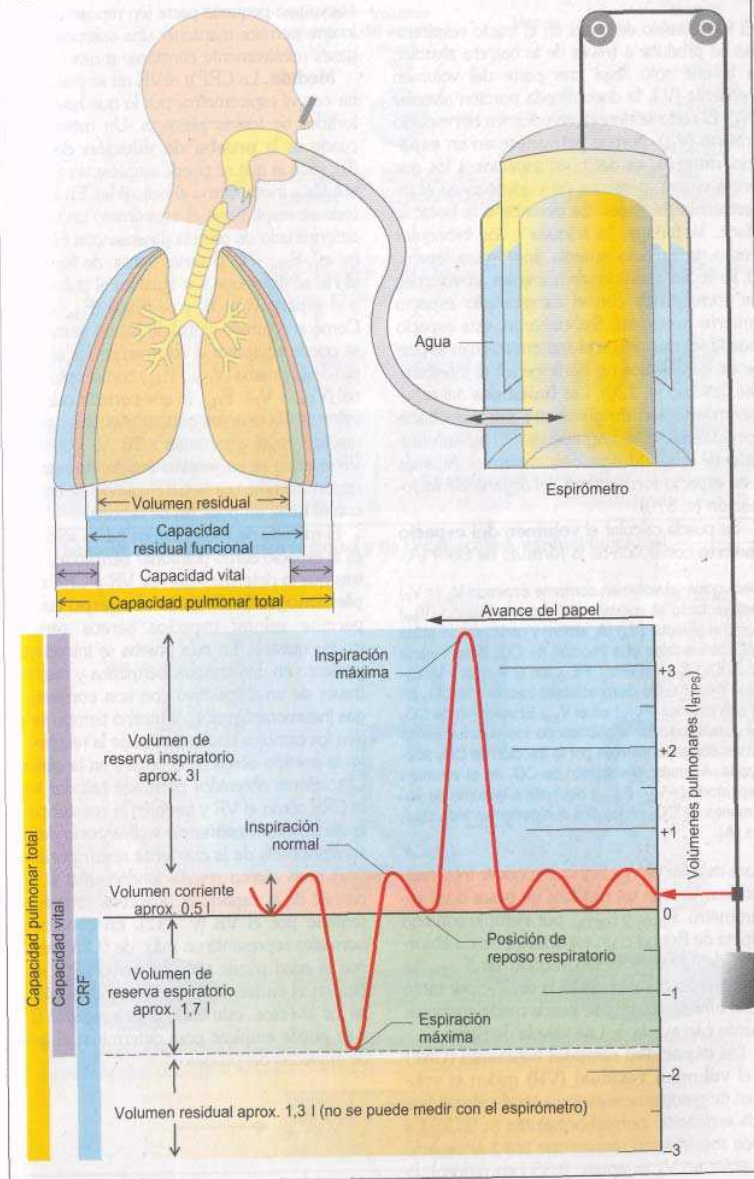


Tabla 5.4 Volúmenes pulmonares

Espacio muerto y volumen residual

El intercambio de gases en el tracto respiratorio se produce a través de la barrera alveolar, a la que sólo llega una parte del volumen corriente (V_A), la denominada porción alveolar (V_A). El resto se denomina volumen del espacio muerto (V_{EM}), porque permanece en un espacio muerto, es decir, en espacios a los que entra el aire, pero que no participan en el intercambio de gases. Se describe a la boca, la nariz, la faringe, la tráquea y los bronquios como un *espacio muerto anatómico* (aprox. 0,15 l). En condiciones normales su volumen se corresponde con el denominado *espacio muerto funcional*. Sin embargo, este espacio puede ser mayor que el anatómico cuando parte de los alvéolos no participa en el intercambio gaseoso (v. 120). Las funciones del espacio muerto son dirigir el aire inspirado hacia los alvéolos y la *limpieza* (v. 110), *calentamiento* y *humidificación* del mismo. Además este espacio forma parte del órgano de la *fonación* (v. 370).

Se puede calcular el **volumen** del espacio muerto con ayuda de la *fórmula de Bohr* (A).

Deducción: el volumen corriente espirado $V_c (= V_E)$ incluye tanto el volumen del espacio muerto (V_{EM}) como el alveolar (V_A) (A, arriba) y cada uno de estos volúmenes tiene una fracción de CO_2 determinada (v. 376): FE_{CO_2} en el V_0 , FA_{CO_2} en el V_A y la muy escasa (y por tanto despreciable) fracción de CO_2 en el aire exterior (FI_{CO_2}) en el V_{EM} . El volumen de CO_2 se puede calcular multiplicando los volúmenes de gases correspondientes por la fracción de CO_2 adecuada. Además, el volumen de CO_2 en el volumen espiratorio ($= V_0 \cdot FE_{CO_2}$) equivale a la suma de volúmenes de CO_2 en los dos componentes individuales (A).

Para calcular el V_{EM} hay que conocer tres magnitudes: V_c con un medidor de gases o un espirómetro, FE_{CO_2} y FA_{CO_2} , por ejemplo con una pipeta de Bunter o un espectrómetro de absorción de ultrarrojos. La fracción de FA_{CO_2} se contiene en la parte espirada del V_c , por tanto en el *aire alveolar*, y se puede medir continuamente con ayuda de una válvula de Rahn.

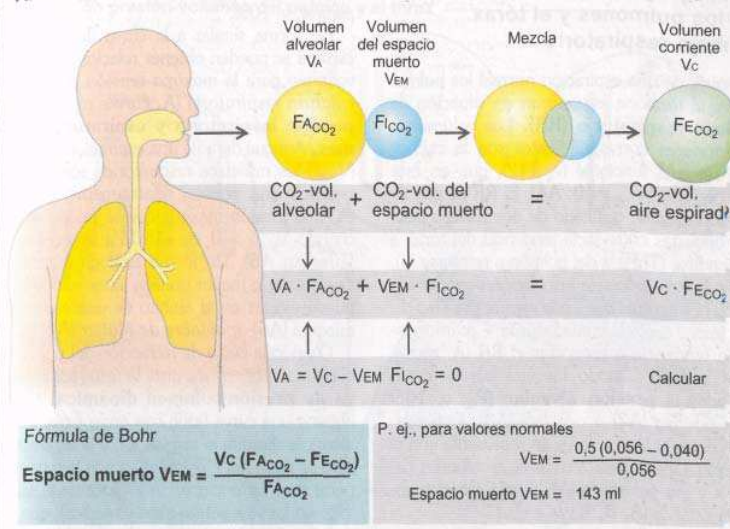
Las **capacidad residual funcional (CRF)** y el **volumen residual (VR)** miden el volumen de gas que se encuentra en el pulmón tras una espiración normal o máxima (v. 112). En cada movimiento respiratorio entra al espacio alveolar un V_A (= aprox. 0,35 l en reposo), lo

que implica que de los **3 l** de CRF sólo se **rd** nueva una pequeña parte (en reposo un **12%**) lo que permite mantener una composición de gases relativamente constante a nivel alveolar. Medida. La CRF y el VR no se pueden medir con el espirómetro, por lo que hay que valorarlos de forma indirecta. Un método adecuado es la **prueba de dilución de gases** (B), para la que se puede emplear un gas poco soluble e inerte como el helio (He). En este método se respira con el espirómetro un volumen determinado de mezcla gaseosa con He (V^p) (P. e), $F_{He0} = 0,1$ varias veces, de forma que el He se distribuye por igual en el pulmón (V_p) y el espirómetro (B) y se diluye ($F_{He} < F_{He0}$). Como el volumen global de He no se modifica, se puede equiparar el volumen de He al principio de la prueba ($V_{ESP} \cdot F_{He0}$) con el volumen final ($(V_{ESP} + V_p) \cdot F_{He}$), lo que permite calcular el valor de V_p una vez conocido el valor de F_{He} medido en el espirómetro (B). V_p equivale al **VR** cuando se empieza el estudio en una espiración máxima y a la CRF cuando se empieza con el tórax en posición de reposo.

El método de la dilución de gases sólo analiza el espacio aéreo pulmonar uenfilado, mientras que la determinación de VR y CRF con la pletismografía de todo el **cuerpo** también permite valorar espacios aéreos cerrados (p. ej., quistes). En esta prueba se introduce al paciente en una cámara hermética y respira a través de un dispositivo con una corriente de gas (neumotacógrafo). Al mismo tiempo se miden los cambios dependientes de la respiración en la presión aérea en la boca y en la cámara. Los valores obtenidos permiten calcular tanto la CRF como el VR y también la resistencia de la vía aérea (= resistencia = *diferencia de presión/potencia de la corriente respiratoria*).

A nivel clínico resulta fundamental el porcentaje de la capacidad pulmonar total representado por el VR (v. 112). En condiciones normales representa un máx. de 0,25, aunque con la edad puede ser algo mayor. Por ejemplo, en el *enfisema*, una dilatación patológica de los alvéolos, este valor llega a superar 0,55 y se puede emplear para determinar el grado de gravedad del proceso.

A. Determinación del espacio muerto



B. Determinación del volumen residual y de la capacidad residual funcional

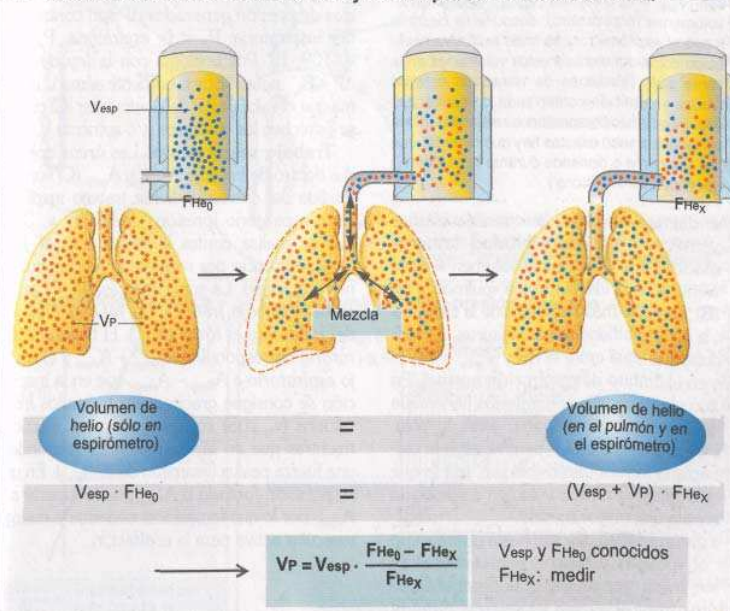


Tabla 5.5 Espacio muerto y volumen residual

Relación presión-volumen de los pulmones y el tórax.

Trabajo respiratorio

Después de una espiración normal los pulmones y el tórax se encuentran en situación de **reposo respiratorio (RR)**. Los **volúmenes pulmonares** correspondientes son la capacidad residual funcional (v. 112), que en este caso sería 0 ($V_{pulm} = 0$ Al). El RR es una situación estable, resultado de dos fuerzas pasivas opuestas entre sí: la tendencia del tórax a expandirse (Th) y la del pulmón a retraerse (L). Cuando se produce la inspiración desde el RR $L > Th$, mientras que en la espiración $Th > L$. En ambos casos la unidad «tórax + pulmones» tiene tendencia a recuperar el RR (A, recuadros azules). Cuando las vías aéreas están cerradas la presión **alveolar** (P_A , v. 108) será positiva (A2) o negativa (A3). Esta relación entre el V_{pulm} y la P_A se representa con el diagrama de la relación presión-volumen del tórax y los pulmones (A): **curva de retracción estática** (A, B, curva azul).

Para realizar las mediciones se parte del RR y se inspiran ($V_{pulm} > 0$) o espiran ($V_{pulm} < 0$) determinados volúmenes (*espirómetro*); después se cierra la unión con el espirómetro y se mide exclusivamente la presión correspondiente a estos volúmenes en la vía aérea bajo relaciones de retracción estática («estática» = medición conteniendo la respiración; «reposo» = músculos respiratorios relajados). (Para que las medidas sean exactas hay que recordar que V_{pulm} se comprime o distiende durante la medición.) (A, superficies verde oscuro.)

La **pendiente** de la curva de retracción elástica $\Delta V_{pulm}/\Delta P_A$ es la distensibilidad (estática) (= capacidad de dilatación del volumen = valor de inversión de la elastancia) de «pulmón y tórax» (B). La parte más empinada de la curva, es decir, la distensibilidad **máxima** (aprox. 1 IAPa en adultos) se sitúa entre el RR y $V_{pulm} = 11$, es decir, en el ámbito de respiración **normal**. En esta zona los músculos respiratorios tienen que vencer la menor fuerza por unidad de volumen. Con la edad o en las neumopatías la curva se aplatana (menor distensibilidad), por lo que para introducir el mismo volumen respiratorio se necesita una mayor fuerza.

La distensibilidad descrita hasta ahora se refiere al «pulmón y tórax», pero también se pueden medir por separado la distensibilidad del tórax ($\Delta V_A/\Delta P_{pleu} = 2$ IAPa) y del **pulmón**

($\Delta V_A/\Delta [P_A - P_{pleu}] = 2$ IAPa; P_{pleu} = presión pleural, v. 108).

De forma similar a la curva de retracción elástica se pueden obtener relaciones presión-volumen para la máxima tensión de la **musculatura respiratoria** (A, curvas roja y verde): presión inspiratoria y espiratoria **máximas**. Aunque durante una espiración corriente ($V_{pulm} > 0$) los músculos respiratorios sólo pueden producir una presión relativamente pequeña (A7), la presión máxima que se puede ejercer cuando $V_{pulm} > 0$ es +15 kPa (maniobra de **Valsalva**- A5). De forma análoga durante la inspiración la mayor presión (unos -10 kPa) se puede ejercer en el ámbito de una espiración máxima (A6): maniobra de **Müller** (A4).

Cuando la curva de retracción del pulmón y el tórax se obtiene durante la respiración (**curva de presión-volumen dinámica**, C), se obtiene una curva (azul) con áreas (roja/verde) idénticas durante la inspiración y la espiración. Esto se debe principalmente a que hay que superar la resistencia **al flujo** (localizada sobre todo en las vías aéreas altas y medias), que tiene una dirección opuesta durante la inspiración y la espiración, de forma que las **diferencias de presión generadas AP** son contrapuestas (inspiratoria: $P_A < 0$; espiratoria: $P_A > 0$; v. 109, B). Por analogía con la **ley de Ohm** $\Delta P = R_L \cdot V$, potencia de la corriente aérea V , de forma que el valor de ΔP debe aumentar (C) cuando se estrechen los bronquios y/o aumente V .

Trabajo respiratorio. Las áreas coloreadas dentro de la curva $A_{R_{insp}}$ y $A_{R_{exp}}$ (C) son una medida del correspondiente trabajo inspiratorio o espiratorio (presión · volumen; v. 374), que se realiza contra la resistencia **al flujo** (+ la resistencia por rozamiento de los pulmones y el tórax). La superficie rayada (C) representa el **trabajo frente a las fuerzas elásticas del pulmón y el tórax** (A_{elast}). El **trabajo inspiratorio** corresponde a $A_{R_{insp}} + A_{elast}$ y el **trabajo espiratorio** a $A_{R_{exp}} - A_{elast}$, que en la inspiración se consigue gracias a los músculos inspiratorios (v. 108) **contra** las fuerzas elásticas, mientras que en la espiración corresponde a una fuerza pasiva (inversión de la A_{elast}). En una **respiración forzada** la $A_{R_{exp}}$ puede superar a la A_{elast} , $P^{\circ} 1^{\circ}$ Que también se necesitaría energía muscular activa para la espiración.

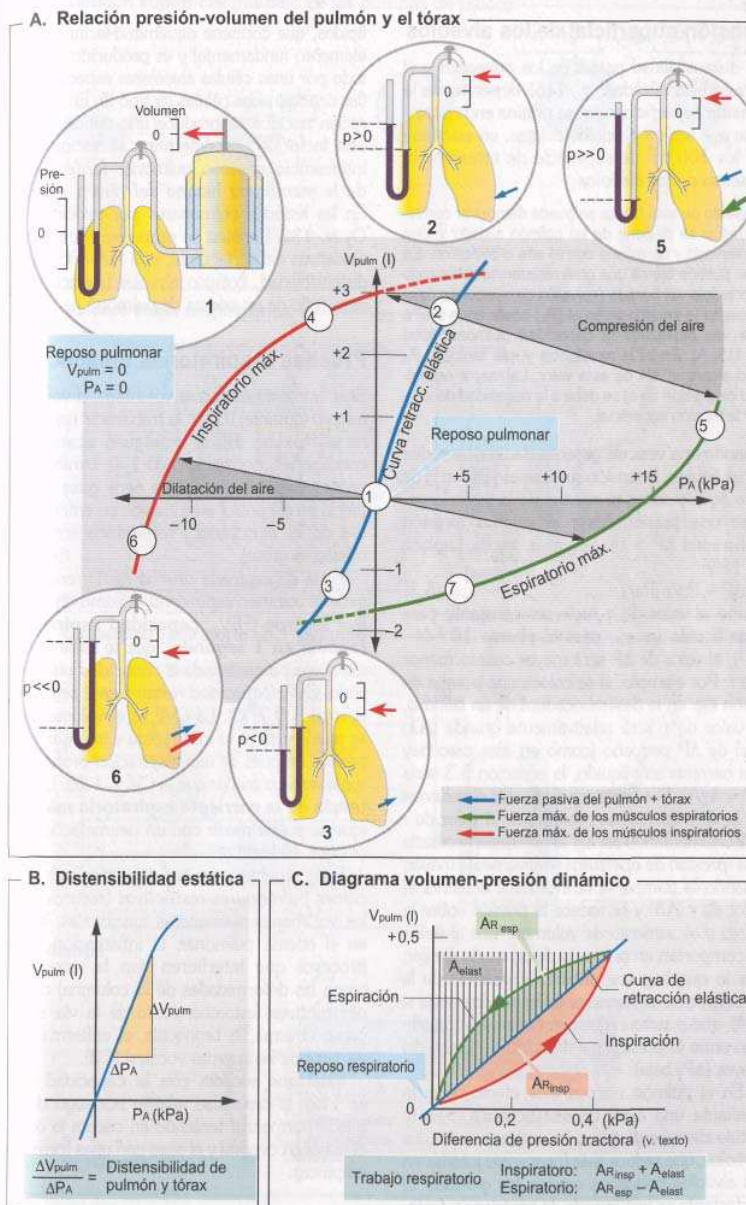


Tabla 5.6 Relación presión-volumen: trabajo respiratorio

Tensión superficial de los alvéolos

La distensibilidad pasiva de los pulmones y el tórax (distensibilidad; v. 116) depende de la tensión *superficial*, que se origina en la superficie que separa el líquido del gas, en este caso en los 100 m² de *superficie de intercambio gaseoso de los alvéolos*.

El efecto de esta fuerza se puede demostrar con facilidad si se dispone de un pulmón aislado y bien preservado y se rellena con a) aire o b) líquido. En a) el pulmón ejerce una gran resistencia sobre todo al principio del llenado («presión de apertura»), que aumenta la presión alveolar (P_A) hasta unos 2 kPa una vez alcanzada la capacidad pulmonar total (v. 113, A). En b) la resistencia y, por tanto, la P_A sólo alcanzan 1/4 de este valor. La mayor necesidad de presión en a) se debe a la necesidad de vencer la tensión superficial.

Cuando una vesícula gaseosa (radio r) se rodea de un líquido, la tensión superficial γ (N · m⁻¹) de este líquido sobre el interior de la vesícula genera una presión hacia el exterior (presión transmural $\Delta P > 0$). Según la ley de Laplace (v. 188):

$$\Delta P = 2\gamma/r \quad (A1)$$

Como el valor de γ suele ser constante para cada líquido (p. ej., para el plasma 10⁻³ N · m⁻¹), el valor de ΔP será mayor cuanto menor sea r . Por ejemplo, si se coloca una pompa de jabón lisa en la desembocadura de un cilindro, el valor de r será relativamente grande (A1) y el de ΔP pequeño (como en este caso hay dos barreras aire-líquido, la ecuación 5.3 sería $\Delta P = 4\gamma/r$). Si se quisiera aumentar el volumen de la vesícula, habría que reducir el valor de r (A2), aumentando así ΔP , lo que haría necesaria una «presión de apertura» relativamente mayor. Cuando la pompa se hincha más, aumenta el valor de r (A3) y se reduce la presión sobre la pared y el aumento de volumen. Los alvéolos se comportan en principio de un modo similar, por lo que hay que analizar el modelo de la pompa como si fueran alvéolos unidos entre sí (A4), que pueden reducir su tamaño por equilibrio entre la presión del menor (ΔP_2 alta) y del mayor (ΔP_1 baja).

En el pulmón normal este efecto se evita mediante una capa de surfactante (agente *activo de superficie*) en la cara interna de los alvéolos, que reduce γ de forma más intensa en los alvéolos pequeños que en los grandes. El surfactante es una mezcla de proteínas y fosfo-

lípidos, que contiene dipalmitoil-lecitina como elemento fundamental y es producido y exocitado por unas células alveolares especializadas (las denominadas células de tipo II). En algunos recién nacidos se produce una deficiencia de este factor, lo que determina alteraciones de intercambio gaseoso pulmonar (*enfermedad de la membrana hialina del recién nacido*). En las lesiones pulmonares por toxicidad de O₂ (v. 136) también se producen alteraciones oxidativas del surfactante, con reducción de la distensibilidad, colapso alveolar (atelectasia) desarrollo de un edema de pulmón.

Pruebas respiratorias dinámicas 1

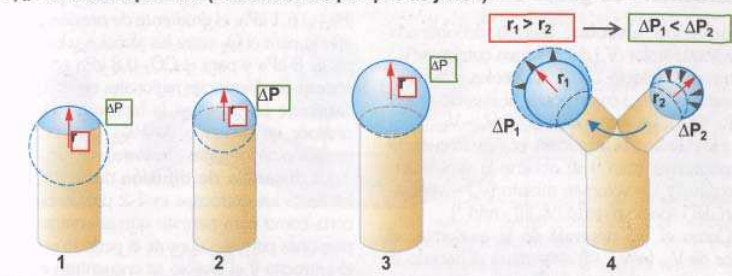
Si se aumenta de forma voluntaria el volumen minuto (durante 10 s) y la frecuencia respiratoria al máximo (B), se consiguen alcanzar las condiciones normales 120-170 l/min. Este **valor respiratorio límite** tiene gran importancia en el control evolutivo de las enfermedades de la musculatura respiratoria (como la miastenia grave).

En la denominada *prueba de Tiffeneau* se mide el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁, **capacidad espiratoria forzada en 1 segundo**), que se suele expresar como porcentaje de la **capacidad vital forzada** (CVF) (*capacidad relativa en 1 segundo* normal > 0,7; C). La CVF es el volumen que se puede espirar lo más rápida e intensamente posible después de una inspiración profunda y suele ser algo menor que la CV, v. 112). La **potencia de la corriente espiratoria máxima** (que se puede medir con un neumotacógrafo es unos 10 l/s).

Estas pruebas permiten distinguir las alteraciones pulmonares restrictivas (reducción de los volúmenes pulmonares funcionales, como en el edema pulmonar, la inflamación o en procesos que interfieren con la retracción como las deformidades de la columna) de la obstrucción (estrechamiento de la vía aérea como el asma, la bronquitis, el enfisema o la parálisis de las cuerdas vocales) (C2).

Igual que sucedía con la capacidad vital (v. 112), la capacidad relativa por segundo se puede normalizar teniendo en cuenta la edad, el tamaño corporal y el sexo con unas fórmulas empíricas.

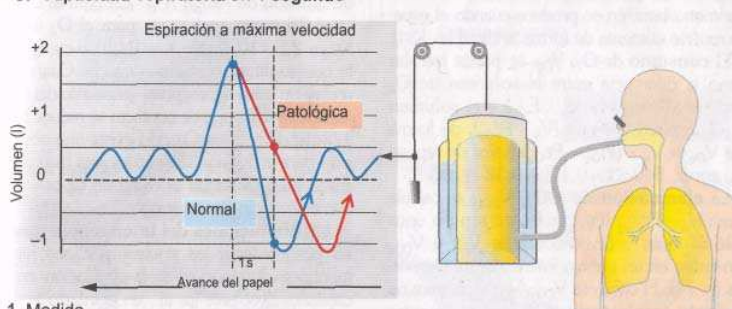
A. Tensión superficial (modelo de las pompas de jabón)



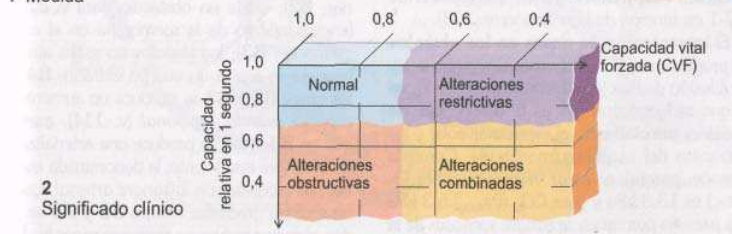
B. Valores límite respiratorios



C. Capacidad espiratoria en 1 segundo



1 Medida



Intercambio de gases en el pulmón

Ventilación alveolar. Sólo la denominada porción alveolar (V_A) del volumen corriente (V_0) entra en contacto con los alvéolos, mientras que el resto (V_{EM}) corresponde al espacio muerto (v. 114). De esta forma $V_A = V_0 - V_{EM}$ [I]. Si se multiplica esta ecuación por la frecuencia respiratoria f (min^{-1}) se obtiene la ventilación alveolar: $VJ = \text{volumen minuto}$ ($VJ = \text{ventilación del espacio muerto}$ ($VJ [1 \cdot \text{min}^{-1}]$).

Como el V_{EM} depende de la anatomía, el valor de V_{EM} ($= V_{EM} \cdot f$) aumentará al hacerlo la frecuencia respiratoria. De esta forma para un determinado valor de V_{11} ($= V_0 \cdot f$) las respiraciones más frecuentes (f T), pero menos profundas (V_c I) («respiración superficial») hace que disminuya el valor de V_A fundamental para el intercambio gaseoso al aumentar el V_{EM} . Ejemplo: si para un V_{11} de $8 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ se produce un V_{E1} de $0,15 \text{ l}$ con una frecuencia normal de 16 min^{-1} , el valor de V_A sería $5,6 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ ($= 70\%$ del VJ ; este valor se reduce cuando se duplica la frecuencia respiratoria (y el valor de V_0 se reduce a la mitad), aunque no cambie el V_{11} , llegando a $3,2 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} = 40\%$ del V_{11} .

Una respiración superficial o dificultosa (p. ej., tras una fractura dolorosa de costillas) puede dificultar la renovación del gas en los alvéolos. Este fenómeno también se produce cuando el espacio muerto aumenta de forma artificial (v. 134). El consumo de O_2 , V_{O_2} , se puede calcular como la diferencia entre el volumen de O_2 inspirado/tiempo ($= V_M \cdot F_{iO_2}$) y el volumen de O_2 espirado/tiempo ($V_{E1} \cdot F_{E_{O_2}}$), de forma que $V_{O_2} = V_M \cdot (F_{iO_2} - F_{E_{O_2}})$ (valor de reposo V_{O_2} aprox. $8 [0,21 - 0,17] = 0,32 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$).

La eliminación de CO_2 , V_{CO_2} , se calcula como $V_M \cdot F_{E_{CO_2}}$ ($F_{iO_2} \ll 0$), en reposo unos $0,26 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$. Los valores de V_{O_2} y V_{CO_2} aumentan en un trabajo intenso hasta diez veces (v. 74). El cociente V_{CO_2}/V_{O_2} se denomina cociente respiratorio (CR), que oscila entre 0,7-1 en función de la nutrición (v. 228).

El intercambio de gases en los alvéolos se produce mediante difusión siguiendo la ley de difusión de Fick (v. 22, compare con 1.7), en la que la fuerza tractora es la diferencia de presión parcial entre el espacio alveolar y los eritrocitos del capilar pulmonar (A). Como la presión parcial alveolar media para el O_2 (PA_{O_2}) es $13,3 \text{ kPa}$ y para CO_2 (PA_{CO_2}) $5,3 \text{ kPa}$ y la presión parcial en la sangre «venosa» de la

arteria pulmonar (Pv_{O_2}) es $5,3 \text{ kPa}$ y para CO_2 I (Pv_{CO_2}) $6,1 \text{ kPa}$, el gradiente de presión parcial medio para el O_2 entre los alvéolos y los capilares es 8 kPa y para el CO_2 $0,8 \text{ kPa}$ en sentido opuesto (v. diferencias regionales en v. 122). Si disminuye la PA_{O_2} (en la hiperventilación), se produce un aumento de PA_{O_2} y al contrario j (ecuación de los gases alveolares, v. 136).

La distancia de difusión desde los alvéolos hasta los eritrocitos es $1-2 \mu\text{m}$, lo bastante corta como para permitir que se equiparen las presiones parciales durante el período en el que el eritrocito y el alvéolo se encuentran en contacto (tiempo de contacto, en reposo $0,75 \text{ s}$; j A). Por eso en la sangre de los capilares arteriales la PA_{O_2} y la PA_{CO_2} son similares a las correspondientes en los alvéolos. Después se vierte sangre venosa procedente de los cortocircuitos arteriovenosos pulmonares, de las venas bronquiales y de la vena de Tebesio cardíaca hacia la sangre arterial: *mezcla venosa extraalveolar* (B). Esta mezcla es, junto con la falta de homogeneidad V/Q (v. 122), la responsable de que la PA_{O_2} de $13,3 \text{ kPa}$ (tras la salida de los alvéolos disminuya hasta 12 kPa en la aorta (con la consiguiente elevación de la PA_{CO_2}) (A y v. 107).

Para el intercambio de CO_2 sirve una diferencia de presión de $0,8 \text{ kPa}$, ya que el coeficiente de difusión de Krogh K (v. 22) para el CO_2 es unas 23 veces mayor que para el O_2 (tejidos $K_{O_2} = 2,5 \cdot 10^{-16} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$), lo que permite que su difusión sea más rápida. Cuando se realiza un esfuerzo corporal (aumento del gasto cardíaco!) el tiempo de contacto se reduce hasta $1/3$ del de reposo. Cuando existe una obstrucción para la difusión se produce una mayor dificultad para conseguir el equilibrio de presiones con el ejercicio que en reposo.

Las alteraciones del intercambio gaseoso pueden tener las siguientes causas fundamentales: disminución de la circulación en los capilares alveolares (p. ej., en el infarto pulmonar; B2); existe un obstáculo para la difusión (engrosamiento de la membrana en el edema pulmonar; B3); los alvéolos no están aireados (cuando se aspira un cuerpo extraño; B4). En los casos B2 y B3 se produce un aumento del espacio muerto funcional (v. 114), mientras que en B3 y B4 se produce una arterialización de la sangre insuficiente, la denominada *mezcla venosa alveolar con la sangre arterial*. Las alteraciones graduales de tipo B2 y B4 se pueden observar incluso en personas sanas (v. 122).

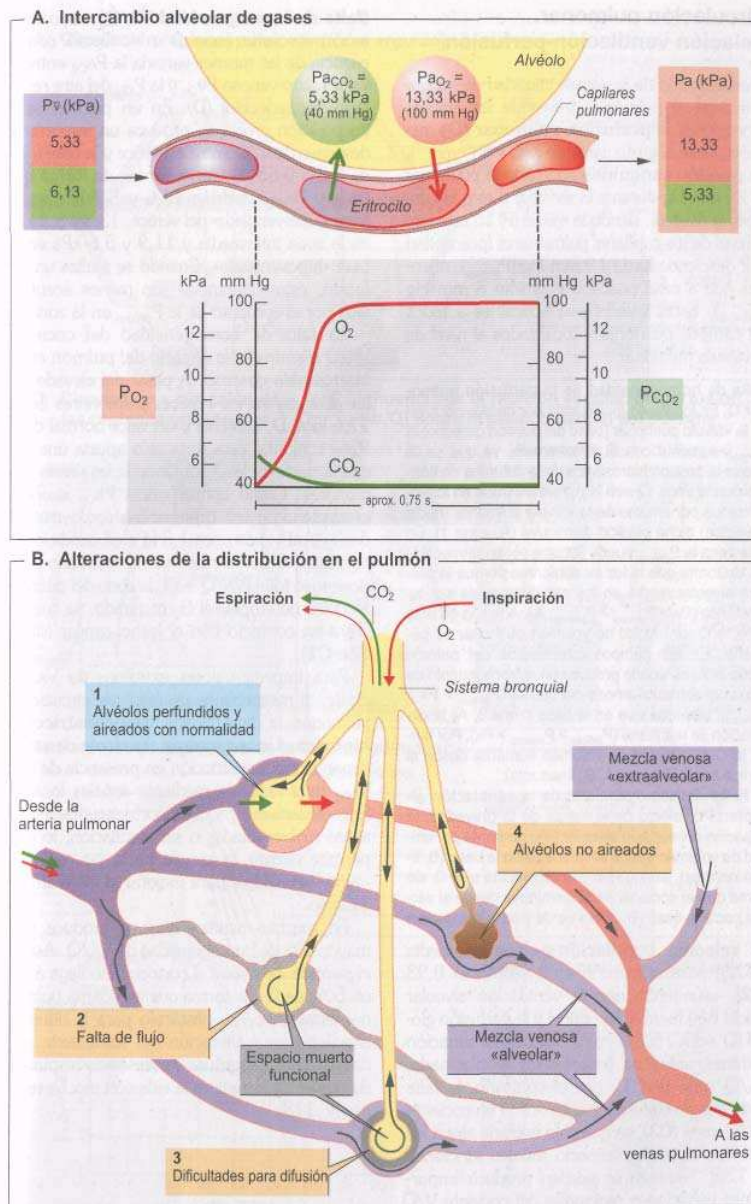


Tabla 5.8 Intercambio de gases en el pulmón

Circulación pulmonar. Relación ventilación-perfusión

Prescindiendo de la escasa cantidad de sangre que llega al pulmón a través de las arterias bronquiales, la perfusión pulmonar (Q) media equivale al gasto cardíaco ($GC = 61 \cdot \text{min}^{-1}$). La presión sanguínea en la arteria pulmonar es 25 mm Hg durante la sístole y 8 mm Hg durante la diástole, siendo la media (P) 15 mm Hg. A nivel de los capilares pulmonares (precapilar) la P desciende hasta 12 mm Hg (P_{precap}), mientras que a nivel poscapilar es sólo 8 mm Hg (P_{postcap}). Estos valores son aplicables a todos los campos pulmonares localizados al nivel de la válvula pulmonar.

Falta de homogeneidad de la perfusión pulmonar. En los vasos localizados por debajo del nivel de la válvula pulmonar (base del pulmón derecho) la P_{precap} aumenta con el tórax erecto, ya que se le añade la presión hidrostática de la columna de sangre (hasta unos 12 mm Hg), mientras que en los localizados por encima de la válvula pulmonar (hacia el vértice) dicha presión disminuye (A, zona 1). En esta zona la P_{precap} puede llegar a ser subatmosférica, de forma que la luz se comprime porque la presión alveolar media en los capilares suele ser atmosférica ($P_A > P_{\text{preop}} > P_{\text{postcap}}$, A). Además en esta zona la Q por unidad de volumen pulmonar es pequeña. En los campos intermedios del pulmón (zona 2, A) se puede producir un estrechamiento de la luz del extremo venoso del capilar ($P_{\text{precap}} > P_A > P_{\text{postcap}}$), mientras que en la base (zona 3, A) la circulación se mantiene ($P_{\text{precap}} > P_{\text{postcap}} > P_A$). Por tanto, la Q por unidad de volumen aumenta desde el vértice hacia la base (A, B, línea roja).

Falta de homogeneidad de la ventilación alveolar. Por efecto de la fuerza de la gravedad, la aireación del espacio alveolar (VA) aumenta por unidad de volumen desde el vértice hacia la base (B, línea naranja), aunque en menor medida que Q , de forma que el cociente V_A/Q disminuye desde el vértice hacia la base (B, curva verde y escala superior).

La relación ventilación-perfusión media (V_A/Q) para el pulmón en conjunto es 0,93 (C2), asumiendo que la ventilación alveolar media (V_A) fuera $5,61 \cdot \text{min}^{-1}$ y la perfusión global ($Q = GC$) $5,6 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$. Si en una situación extrema, una zona llegara a no ventilar nada, V_A/Q sería 0 (C1); por el contrario, la falta completa de circulación provocaría un cociente $V_A/Q = \infty$ (C3), ya que sólo entraría aire a los alvéolos afectados (espacio muerto funcional, v. 120). También se pueden producir importantes variaciones regionales del cociente V/Q

(falta de homogeneidad V_A/Q), cuyo valor teórico oscilaría entre 0 e ∞ . Como consecuencia de las mismas variaría la PA_{O_2} entre el valor mixto venoso Pv_{O_2} y la PI_{O_2} del aire respirado (humedecido) (D). En un pulmón sano y en posición erecta se produce un importante descenso de V/Q entre el vértice y la base (des de 3,3 a 0,63; B, curva verde), de forma que PA_{O_2} y PA_{O_2} valdrían 17,6 y 3,7 kPa en la zona «hiperventilada» del vértice, 13,3 y 5,3 kPa en la zona intermedia y 11,9 y 5,6 kPa en la base «hipoventilada». Cuando se realiza un esfuerzo, estas diferencias son menos acentuadas, por el aumento de la P_{precap} en la zona II. La falta de homogeneidad del cociente V_A/Q disminuye la eficacia del pulmón en el intercambio gaseoso. A pesar del elevado valor de PA_{O_2} en los vértices pulmonares (unos 17,6 kPa; D, derecha) y del valor normal de la PA_{O_2} conjunta, esta zona sólo aporta una pequeña parte de la Q conjunta de las venas pulmonares. Como consecuencia $PA_{O_2} < P_{A_{O_2}}$, produciéndose una diferencia alveolo-arterial de O_2 ($Aa_{D_{O_2}}$) de unos 1,3 kPa en condiciones normales. Cuando existe un cortocircuito arteriovenoso total ($V_A/Q = 0$), la zona del pulmón afectada no emplea el O_2 respirado, ya que no entra en contacto con el lecho capilar (situación C1).

Para impedir valores extremos de V_A/Q , existe un mecanismo que regula la circulación pulmonar, la denominada vasoconstricción hipóxica. Unos sensores alveolares desencadenan la vasoconstricción en presencia de una PA_{O_2} muy reducida mediante señales locales. Este mecanismo produce cortocircuitos en las zonas mal ventiladas o sin ventilación, lo que permite derivar la sangre hacia las regiones «mejor ventiladas» para mejorar el intercambio gaseoso.

En muchas neumopatías se produce una mayor falta de homogeneidad de V_A/Q . Así en el pulmón de shock el cortocircuito llega a ser un 50% de Q , de forma que un edema pulmonar simultáneo, un obstáculo para la difusión alveolar o una alteración del surfactante podrían desencadenar una insuficiencia respiratoria que comprometiera la vida con mucha rapidez (v. 118).

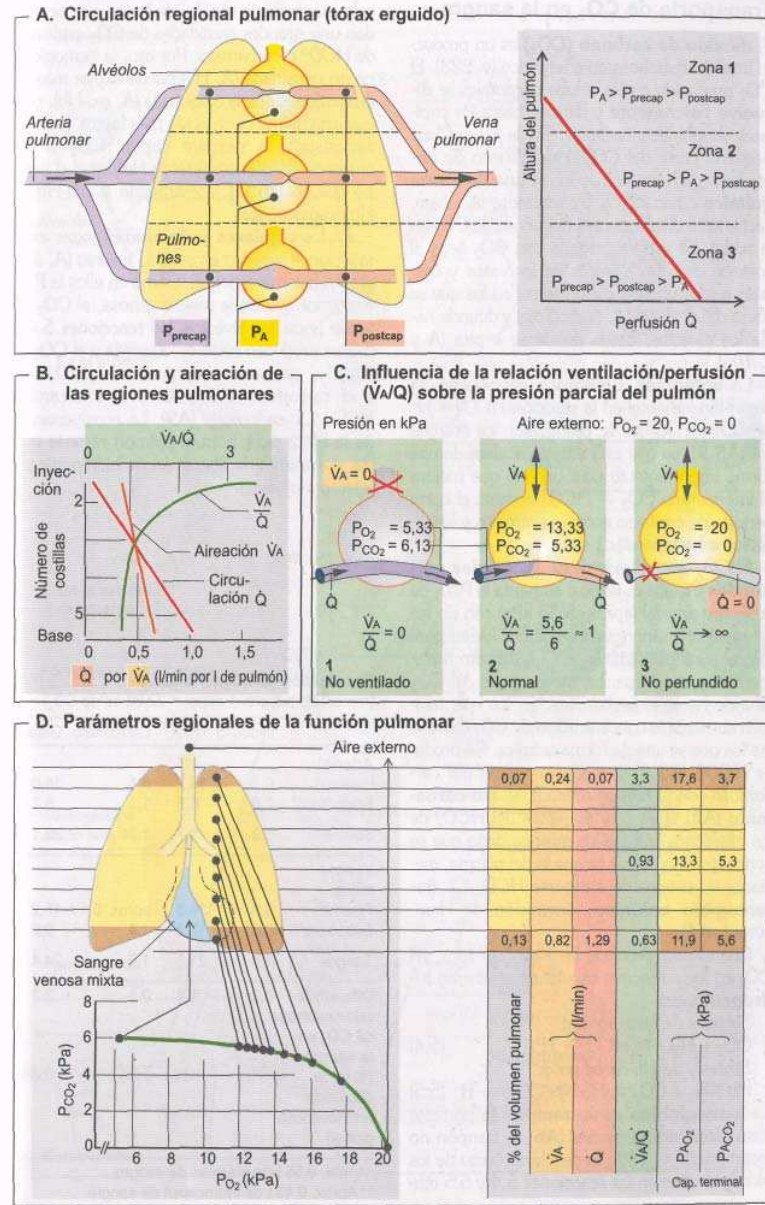


Tabla 5.9 Circulación pulmonar

Transporte de CO₂ en la sangre

El dióxido de **carbono** (CO₂) es un producto final del metabolismo energético (v. 228). El CO₂ producido en las células corporales se disuelve físicamente y difunde hacia los capilares sanguíneos cercanos. En la sangre una pequeña parte del CO₂ sigue disuelto de forma física, pero en su mayoría se **une de forma química** como HCO₃⁻ y carbamato (A, abajo, flecha azul; diferencia arteriovenosa de CO₂ en la tabla). La sangre cargada con CO₂ llega al corazón derecho a través de los vasos y después a los capilares pulmonares, en los que se libera de su unión (A, flecha roja) y difunde hacia los alvéolos, desde donde se espira (A y v. 106).

La anhidrasa carbónica desempeña un papel fundamental en la reacción $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ que se produce en los eritrocitos (A5,7), ya que esta enzima acelera de una forma importante su equilibrio, lo que mejora el intercambio $\text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^-$ durante el corto período de contacto entre el eritrocito y los alvéolos o los tejidos (<1 s).

El CO₂ que difunde desde las **células corporales** (A, abajo; tejidos) aumenta la P_{CO2} de la sangre arterial (aprox. 5,33 kPa) con un valor medio en sangre venosa de 6,27 kPa, para lo cual aumenta también el CO₂ disuelto físicamente en el plasma. La mayor parte del CO₂ difunde hacia los eritrocitos, en los que también aumenta la concentración de CO₂ disuelto y a los que se une de forma química. Se produce HCO₃⁻ (A5,2) y, mediante unión *del carbamato con la hemoglobina* (Hb), **Hb-carbamatato** (A3). Tres cuartas partes del HCO₃⁻ de los eritrocitos sale de los mismos dado que su concentración es mayor que la del plasma, mediante un sistema de antiporte $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ (intercambio aniónico; desviación de Hamburger; A4).

Cuando se produce la unión química del CO₂ en los eritrocitos circulantes se liberan hidrogeniones:

Síntesis de bicarbonato:
 $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ [5.4]

Síntesis de Hb-carbamatato:
 $\text{Hb-NH}_2 + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{Hb-NH-COO}^- + \text{H}^+$ [5.5]

La hemoglobina es un tampón importante para estos hidrogeniones (A6; v. tampón no bicarbonato, v. 140). El desplazamiento de los hidrogeniones en las reacciones 5.4 y 5.5 difi-

culta su equilibrio rápido, de forma que se puedan unir grandes cantidades de CO₂ en forma de HCO₃⁻ o carbamato. Por eso, la hemoglobina no oxigenada (A, Hb) puede captar más hidrogeniones que la oxigenada (A, oxi-Hb), porque esta última es un ácido más fuerte. Esta característica le permite captar CO₂ a los eritrocitos periféricos (*efecto Haldane*) al tiempo que liberan O₂, convirtiendo la oxi-Hb en Hb desoxigenada.

En los capilares **pulmonares** todas estas reacciones suceden en sentido inverso (A, arriba, flechas roja y negra). Como en ellos la P_{O2} es menor que en la sangre venosa, el CO₂ difunde hacia los alvéolos, las reacciones 5.4 y 5.5 se producen hacia la izquierda y el CO₂ se libera al unirse los hidrogeniones del HCO₃⁻ y el carbamato (A7 y 8) y el intercambio $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ se invierte (A9). La reoxigenación de la Hb a oxi-Hb en el pulmón revierte esta vía al aumentar la liberación de hidrogeniones (*efecto Haldane*).

Distribución de CO₂ en la sangre
(mmol/l de sangre, 1 mmol = 22,26 ml de CO₂)

	Disuelto	HCCL ³	Carbamatato	Global
Arterial				
Plasma*	0,7	13,2	0,1	14,0
Eritrocitos*	0,5	6,5	1,1	8,1
Sangre	1,2	19,7	1,2	22,1

Venosa mixta				
Plasma*	0,8	14,3	aprox. 0,1	15,2
Eritrocitos**	0,6	7,2	1,4	9,2
Sangre	1,4	21,5	1,5	24,4
Diferencia	0,2	1,8	0,3	
arteriovenosa de CO ₂ en la sangre				
(%dela	(9%)	(78%)	(13%)	
diferencia arteriovenosa global)				2,3

*Aprox. 0,55 l de plasma/l de sangre. **
 Aprox. 0,45 l de eritrocitos/l de sangre.

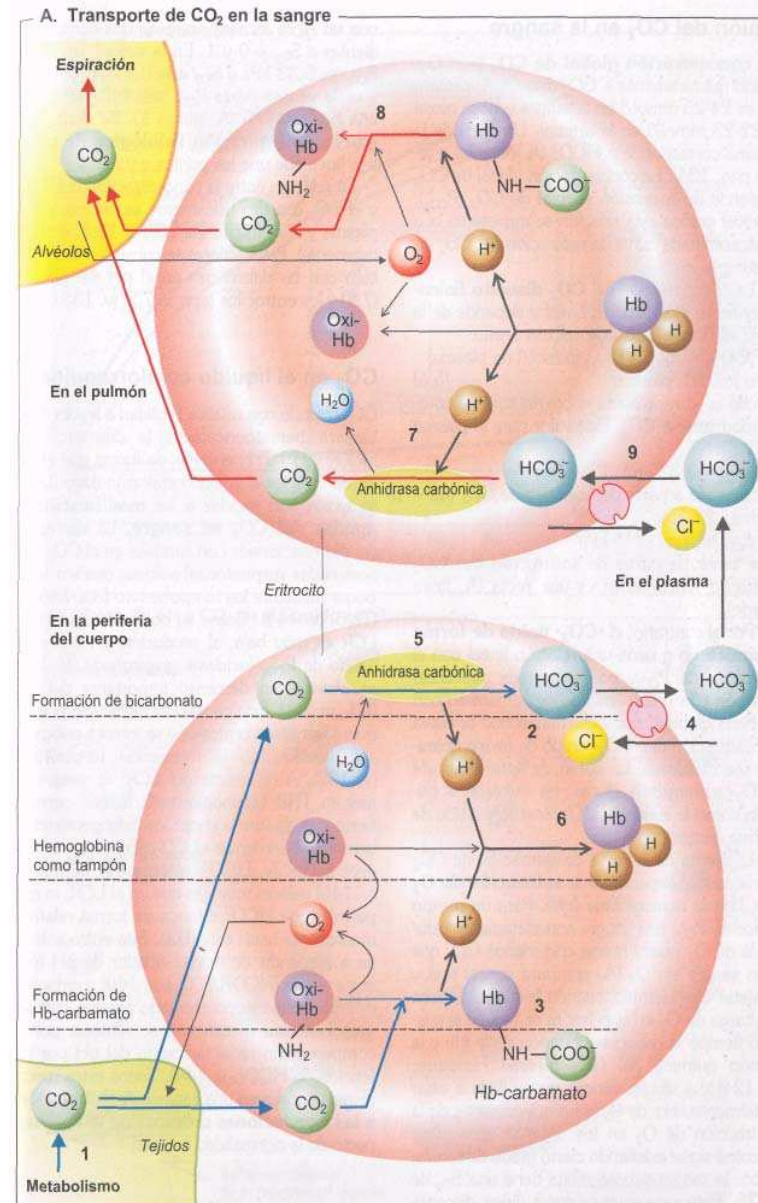


Tabla 5.10 Transporte de CO₂ en la sangre

Unión del CO₂ en la sangre

La **concentración global de CO₂** (= «CO₂» unido químicamente + CO₂ disuelto físicamente) es 24-25 mmol/l en la sangre venosa mixta y 22-23 mmol/l en la arterial. Un 90% de la misma corresponde a HCO⁻ (A, derecha y tabla pág. 124). La concentración global de CO₂ depende de la presión parcial de CO₂ (P_{CO₂}). A nivel gráfico esta relación se representa con la denominada curva de saturación del CO₂ en la sangre.

La concentración del CO₂ disuelto físicamente en el plasma es lineal y depende de la P_{CO₂} existente; se puede calcular como:

$$[\text{CO}_2] = \text{O}_2 \cdot \text{P}_{\text{CO}_2} \quad (\text{mmol/l de plasma})$$

o (ml/l de plasma) [5.6]
donde α_{CO_2} representa el *coeficiente de solubilidad* para el CO₂. Este valor para el plasma es a 37 °C:

$\alpha_{\text{CO}_2} = 0,225 \text{ ml} \cdot \text{H} \cdot \text{l} \cdot \text{dV}^{-1}$ o calculado a partir del volumen de CO₂ (ml = mmol · 22,26):

$\alpha_{\text{CO}_2} = 5 \text{ ml} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$. Por tanto, la curva de saturación del CO₂ disuelto físicamente es una recta (A, línea verde).

Por el contrario, el «CO₂» unido de forma química no guarda una relación lineal con el aumento de P_{CO₂}; P^{or} limitada capacidad tampón y la unión limitada de carbamino con la hemoglobina, que determinan que la curva de saturación del «CO₂» unido de forma química sea curvilínea. La *curva de saturación de «CO₂»* conjunto (A, líneas roja y violeta) se calcula como la suma del CO₂ disuelto y unido de forma química.

La forma de la curva de saturación de CO₂ de la sangre depende de la saturación de O₂ (S_{O₂}) de la hemoglobina (Hb). Para un mismo valor de P_{CO₂} una sangre completamente saturada de O₂ puede unirse con menos CO₂ que una sangre sin O₂ (A, compare curvas roja y violeta). Por ejemplo, cuando la sangre venosa se carga de O₂ en el pulmón, se reduce al mismo tiempo la capacidad tampón de la Hb y la unión química del CO₂ (*efecto Haldane*; v. 124). La sangre venosa nunca llega a estar totalmente libre de O₂, sino que (después de la extracción de O₂ en los órganos correspondientes) sigue existiendo cierto grado de saturación: la sangre venosa mixta tiene una S_{O₂} de 0,75. Para este valor la curva (línea disconti-

nua en A) se localiza entre las dos correspondientes a S_{O₂} = 0 y 1. En la sangre arterial la P_{CO₂} es 5,33 kPa y S_{O₂} vale 0,97 (A, punto o) y en la venosa mixta P_{CO₂} vale 6,27 kPa, con una S_{O₂} de 0,75 (A, punto ü). Se denomina «*curva de saturación fisiológica de CO₂*» a la línea que une los puntos a y ü.

La relación entre la concentración de HCOI y el CO₂ disuelto físicamente es distinta en el plasma y el eritrocito (de 20:1 y 12:1, respectivamente). Estos valores se corresponden también con las diferencias en el pH del plasma (7,4) y los eritrocitos (aprox. 7,2) (v. 138 y ss.)

CO₂ en el líquido cefalorraquídeo

CO₂ difunde con relativa facilidad a través de la barrera hematoencefálica (a diferencia de HCO⁻ y H⁺) (Bl, v. 310), de forma que el valor de P_{CO₂} en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se ajusta con rapidez a las modificaciones agudas del CO₂ en sangre. La alteración del pH relacionada con cambios en el CO₂ (denominadas respiratorias) sólo se pueden tamponar mediante los lampones no bicarbonato (TNB) (v. 144). Como su concentración en el LCR es muy baja, al producirse un aumento agudo de P_{CO₂} (acidosis respiratoria, v. 144) se observa un descenso importante del pH (Bl, pH ü). Este cambio es registrado por los quimiosensores centrales y se intenta compensar modificando la frecuencia respiratoria (v. 132). A diferencia del LCR, la sangre es rica en TNB (¡hemoglobina!), lo que permite tamponar de forma eficaz los hidrogeniones liberados al aumentar el CO₂. Por eso, la concentración de HCO⁻ alcanza en la sangre (v. 146) valores mayores que en el LCR, lo que permite que HCO⁻ difunda de forma relativamente lenta hacia éste (B2). Esta entrada tiende a aumentar de nuevo el valor de pH (por aumento de [HCO⁻]/[CO₂]; v. 140) y reduce el estímulo respiratorio mediado por los quimiosensores; este mecanismo se refuerza por la compensación renal (aumento del pH por retención de HCO⁻; v. 144). Todos estos mecanismos consiguen una especie de «habitación» a las desviaciones crónicas de la P_{CO₂} respecto de la normalidad (v. 132).

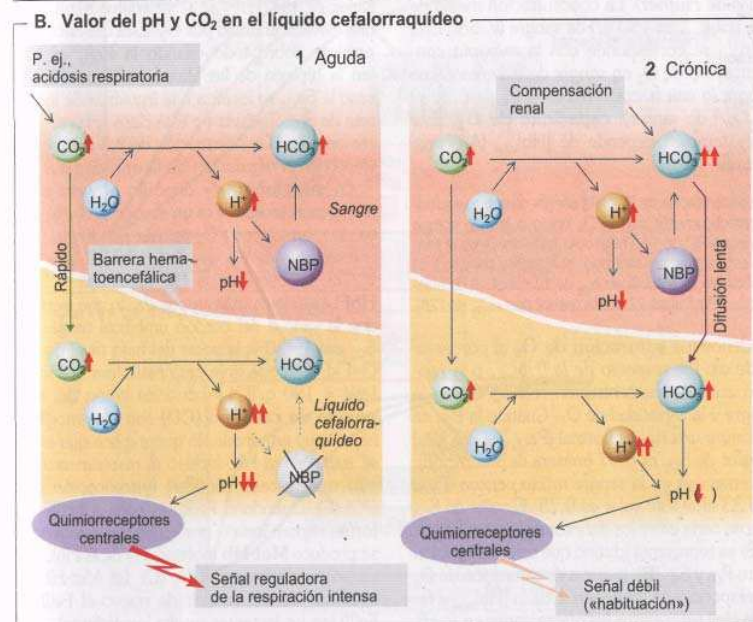
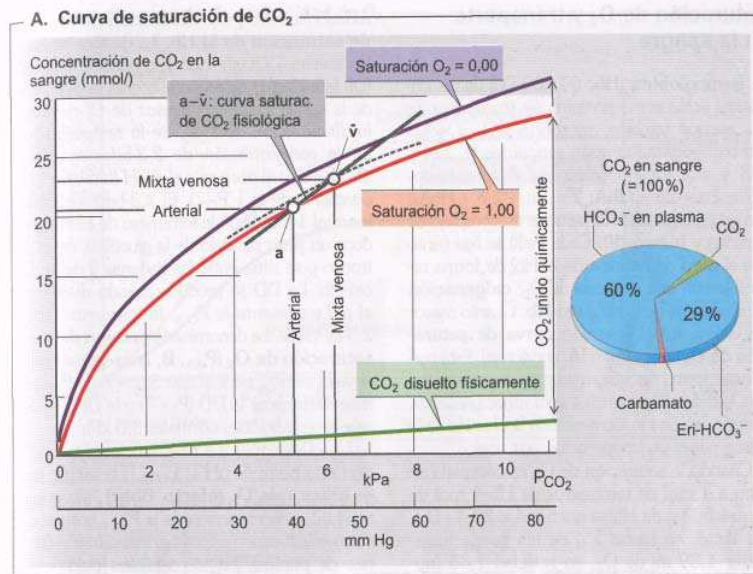


Tabla 5.11 CO₂ en la sangre y el líquido cefalorraquídeo

Saturación de O₂ y transporte en la sangre

La **hemoglobina (Hb, 64.500 Da)** de los eritrocitos actúa como *proteína de transporte de O₂*, aunque también transporta CO₂ y actúa como importante *tampón sanguíneo* (v. 124 y 138 y ss.). La Hb consta de 4 subunidades (98%: 2 α + 2 β = **HbA**; 2%: 2 α + 2 δ = HbA₂) con un grupo **hemo**. El hemo es un complejo de porfirina y **hierro (II)**. Cada Fe(II) se liga (junto con el resto de histidina de la Hb) de forma reversible con una molécula de O₂. oxigenación (no oxidación) de la Hb a oxi-Hb. Cuanto mayor sea la P_{O2}, más O₂ se une: **curva de saturación de O₂ sanguíneo** (A, curva roja). Esta curva tiene forma de S (sigmoidea), porque la unión del O₂ determina cambios conformacionales en el tetrámero de Hb, aumentando la afinidad de la misma por el O₂ (cooperación *positiva*).

Cuando la saturación de O₂ es completa se unen a 1 mol de tetrámeros de Hb 4 mol de O₂ (64.500 g de Hb se unen a 4 $\times$ 22,4 l O₂). Por tanto, en teoría 1 g de Hb puede transportar 1,39 ml de O₂, en realidad 1,35 (*número de Hüfner*). La concentración media de Hb, [Hb]_{total}, es 150 g/l de sangre (v. 88). Esta [Hb]_{total} se corresponde con la *máxima concentración de O₂ en sangre* de 9,1 mmol/l de sangre (o una fracción máx. de O₂ de 0,203 l de O₂/l de sangre): *capacidad de O₂*. Este valor también depende de [Hb]₁₀₁₃ (A, curva amarilla y lila).

La concentración de O₂ en la sangre se puede equiparar prácticamente con el O₂ unido a la Hb, porque (para una P_{O2} de 13,3 kPa) sólo 1,4% del O₂ de la sangre está *disuelto físicamente* (A, curva naranja). El coeficiente de solubilidad α_{O2} es 10 mmol $\cdot$ (l de plasma)⁻¹ $\cdot$ kPa⁻¹ unas 22 veces menor que O₀₀₂ (v. 126).

Se denomina saturación de O₂ al *porcentaje de oxi-Hb respecto de la* [Hb]_{total} o la relación entre la concentración real de O₂ en la sangre y la capacidad de O₂. Cuando la P_{O2} en la sangre *arterial* es normal (P_{aO2} = 12,6 kPa) el valor de S_{O2} es 0,97 (meseta de saturación), mientras que en la sangre mixta uenosa (P_{vO2} = 5,33 kPa) este valor es 0,73. El valor de S_{O2} venosa varía entre los distintos órganos (v. 130). Si se representa (distinto que en A) la relación entre P_{O2} y S_{O2} (B), la curva de saturación de O₂ correspondiente no depende de la [Hb]_{total} y resulta fácil *interpretar las alteraciones en la afi-*

nidad entre Hb y O₂: desviación de la curva de saturación de la Hb. La desviación hacia la derecha (DD) (afinidad J-) o hacia la izquierda (DI) (afinidad T) aplanan o aumentan la pendiente de la curva. Entre las causas de DI destacar! la *disminución de P_{O2} >>> de la temperatura* y de la *concentración de 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG)* y el *aumento del pH* (también independiente de la I P_{CO2}). El 2,3-bisfosfoglicerato (normal 1 mol/mol de tetrámero de Hb) se produce un paso paralelo de la glucólisis en el eritrocito y se sitúa entre las cadenas β de la desoxi-Hb. La DD se produce cuando disminuye el pH y aumenta la P_{CO2}, la temperatura y el 2,3-BPG (B). La denominada presión de semisaturación de O₂ (P_{0,5}, B, línea de puntos) es el valor de P_{O2} para el que S_{O2} = 0,5. P_{0,5} permite determinar la DD (P_{0,5} T) y la DI (P_{0,5} J), y vale en condiciones normales 3,6 kPa.

Una DD significa a nivel funcional que en la *periferia* (valor de pH 7,4; P_{CO2} T) la sangre puede liberar más O₂ (efecto **Bohr**), sin que se produzca una reducción de la P_{O2}, porque disminuye la fuerza tractora para su difusión (B, línea de puntos). En los capilares pulmonares (valor de pH 7,4; P_{CO2} J) se vuelve a producir una elevada afinidad por O₂. Esta desviación se produce sobre todo cuando la P_{aO2} es baja (en la hipoxia de las alturas), porque en este caso la S_{aO2} se localiza a la izquierda de la meseta de S_{O2}. Todavía no está claro si las modificaciones en la concentración de 2,3-BPG intervienen en la *regulación de la afinidad del O₂*.

La **mioglobina** (= depósito a corto plazo de O₂ en el músculo) es un monómero y su curva de saturación de O₂ es más pendiente para un bajo nivel de P_{O2} que la de HbA (C, función, v. 72). La curva de la **Hb fetal** (2 α + 2 γ = **HbF**) es todavía más empinada, lo que permite que la sangre del cordón umbilical tenga una S_{O2} del 45-70%, a pesar del bajo nivel de P_{O2} (3-4 kPa) (lo que sirve para mantener la [Hb]_{total} fetal = 180 g/l). La curva de unión del **monóxido de carbono (CO)** con la hemoglobina es muy empinada, lo que explica que el O₂ se suelte de la Hb, incluso al respirar mezclas con muy escasa cantidad (intoxicación por CO) (C). Cuando el Fe(II) se oxida a Fe(III) (de forma espontánea o por oxidantes exógenos), se produce **Met-Hb** (normal 1% de la Hb), que ya no puede ligarse al O₂ (C). La **Met-Hb reductasa** permite reducir de nuevo el Fe(III) a Fe(II) (en los lactantes resulta insuficiente).

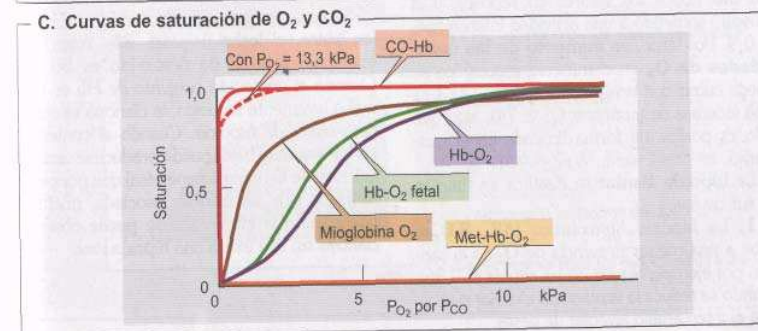
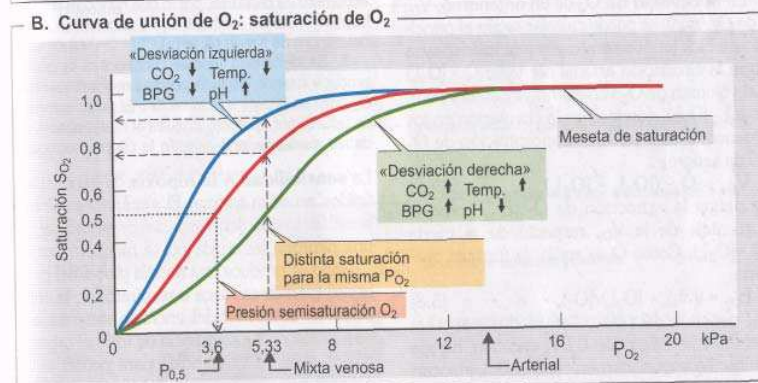
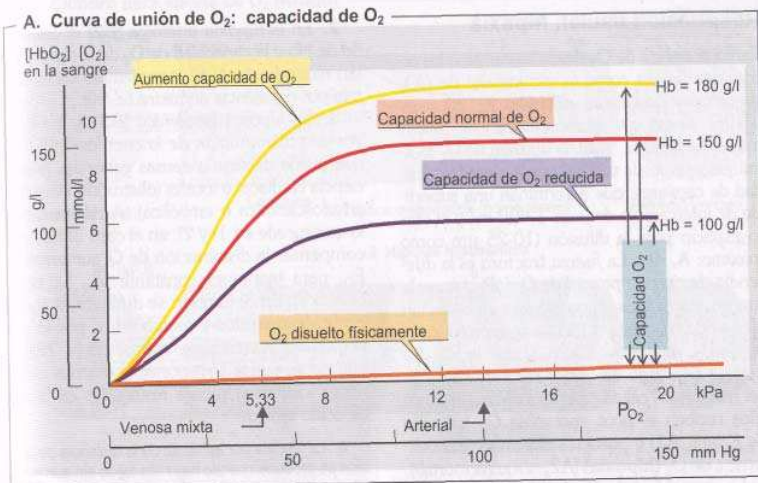


Tabla 5.12 Saturación de O₂ y transporte en la sangre

Respiración tisular, hipoxia

Tanto el aporte de O_2 desde la sangre a los tejidos periféricos como la eliminación de CO_2 se producen mediante difusión (v. 20 y ss. y 106). Como este último difunde con mucha mayor facilidad (v. 120), la difusión de O_2 es limitada y se puede realizar por la elevada densidad de capilares, que determinan una superficie de intercambio de unos 1.000 m^2 y el corto espacio para la difusión ($10\text{--}25\text{ }\mu\text{m}$ como máximo; A, «R»). La fuerza tractora es la diferencia de presión parcial de O_2 (AP_{O_2}) entre la sangre capilar y las mitocondrias que necesitan el O_2 , que no debe ser menor de un valor crítico de P_{O_2} de unos $0,1\text{ kPa}$. Como la P_{O_2} disminuye a lo largo del vaso capilar y al alejarse del mismo, las células que se localizan lejos de ellos reciben el peor aporte de O_2 (cilindro de Krogh; A1) y pueden sufrir antes una deficiencia de O_2 (hipoxia) (A2; «esquina mortal»).

La necesidad de O_2 de un organismo, V_{O_2} (l de O_2/min), se puede calcular según el principio de Fick (v. 106) en función de la diferencia entre la circulación arterial ofertada ($Q \cdot [O_2]_a$) y el volumen de $l\%$ venoso no empleado/tiempo ($Q \cdot [O_2]_v$), donde Q es la circulación en los órganos (l/min) y $[O_2]$ = concentración de O_2 (l/l de sangre):

$$V_{O_2} = Q \cdot ([O_2]_a - [O_2]_v) \quad [5.7]$$

Se define la extracción de O_2 (E_{O_2}) como el porcentaje de la V_{O_2} respecto de la oferta ($Q \cdot [O_2]_a$). Como Q se anula, la fórmula quedaría:

$$E_{O_2} = ([O_2]_a - [O_2]_v) / [O_2]_a \quad [5.8]$$

E_{O_2} depende del tipo y actividad del órgano: piel $0,04$ (= 4%); riñón $0,07$; encéfalo, hígado y músculo esquelético en reposo $0,3$; miocardio $0,6$ (todos los valores en reposo); y el músculo sometido a una actividad intensa hasta $0,9$. Por tanto, un aumento de las necesidades de O_2 en el músculo esquelético se puede cubrir con una elevación de E_{O_2} ($0,3 \Rightarrow 0,9$) (además de aumentar Q ; v. 74), algo que sólo es posible de forma limitada en el miocardio.

La hipoxia tisular se clasifica en función de sus causas:

1. La hipoxia hipoxémica (A2, B1) se debe a una menor presencia de O_2 en la sangre, por ejemplo al vivir en las alturas (v. 136), cuando se reduce la ventilación alveolar o se altera el intercambio alveolar de gases.

2. En la hipoxia anémica (B2) el contenido de Hb y la capacidad de O_2 de la sangre son tan reducidos (v. 128), por ejemplo en la anemia por deficiencia de hierro (v. 90).

3. La hipoxia isquémica (B3) se produce por una disminución de la circulación (Q), que puede deberse a causas generales (insuficiencia cardíaca) o locales (obstrucción vascular arteriosclerótica o embólica). A diferencia de lo que sucede en 1) y 2), en el caso 3) hay que compensar la disminución de Q aumentando E_{O_2} para mantener constante V_{O_2} (v. ecuación 5.7). En 3) también se dificulta el transporte de sustratos y metabolitos, por lo que la glucólisis anaerobia es menos útil (v. 72), ya que no se puede transportar la glucosa ni eliminar los hidrogeniones resultantes en forma de ácido láctico.

4. La hipoxia por aumento de la distancia de difusión se produce cuando hay más tejido sin aumentar el número de capilares, por lo que no todas las células que deberían recibir el O_2 se encuentran dentro del cilindro de Krogh (A, «R»).

5. Se denomina hipoxia tóxica a la que se produce cuando las mitocondrias reciben suficiente O_2 pero se impide su utilización. El ácido cianhídrico (HCN), por ejemplo, bloquea el metabolismo oxidativo mediante inhibición de la citocromooxidasa.

La sensibilidad a la hipoxia de los distintos tejidos no es la misma. El encéfalo es el más sensible, lo que tiene especial gravedad ya que una neurona lesionada no se recupera nunca. Cuando se produce una anoxia global del organismo (parada cardíaca o respiratoria), la capacidad de sobrevivir del encéfalo determina la posibilidad de supervivencia de todo el organismo. Bastan 15 s de anoxia para perder el conocimiento y en 3 min el daño es irreparable. Se produce cianosis, coloración azulada de los labios, el lecho ungüeal, etc., cuando el contenido arterial de desoxi-Hb es 50 g/l . Cuando el contenido conjunto de Hb es normal o levemente reducido, la cianosis se considera signo de hipoxia. Cuando el contenido en Hb sea muy bajo, puede producirse una deficiencia de $\dot{V}O_2$ (hipoxia anémica) que ponga en riesgo la vida sin cianosis asociada, mientras que cuando la Hb es alta se puede observar cianosis sin que exista una hipoxia real.

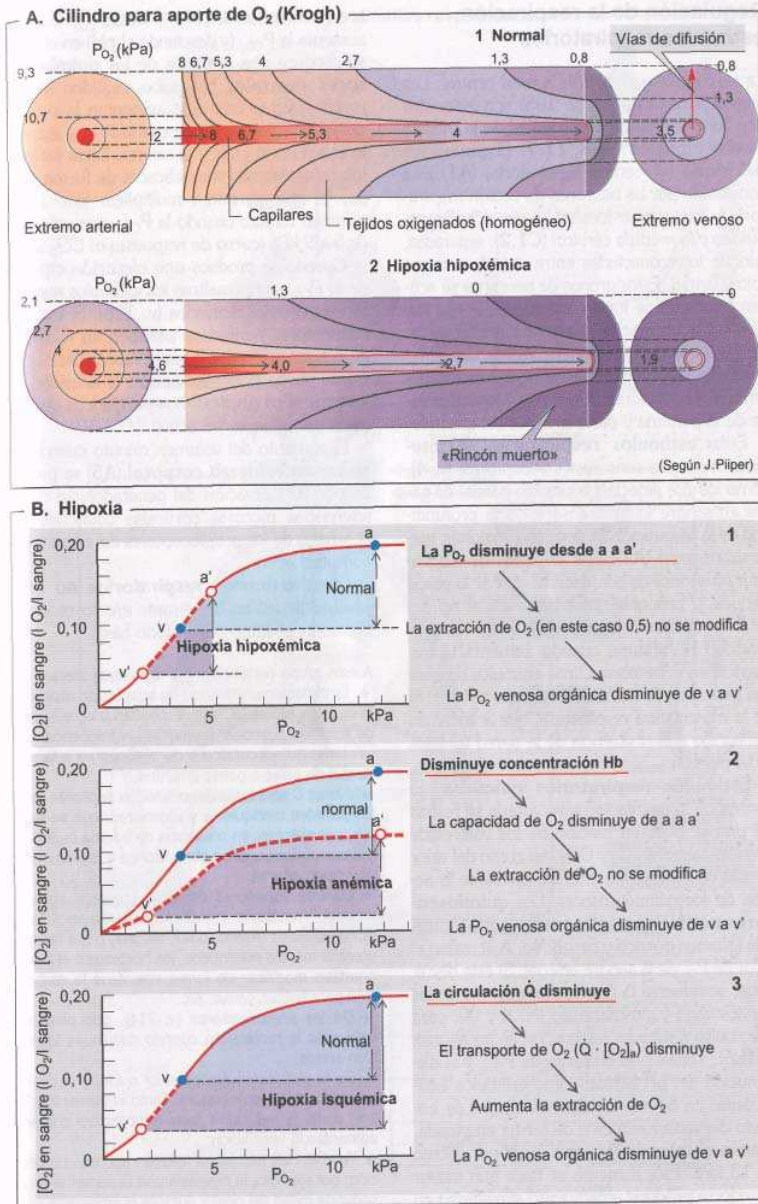


Tabla 5.13 Respiración tisular, hipoxia

Regulación de la respiración, estímulos respiratorios

La respiración se controla a nivel central. Los músculos respiratorios (v. 108) son innervados por fibras nerviosas procedentes de la médula cervical y torácica (C4-8, T1-7). El generador del ritmo (= «centro» respiratorio) (A1) está constituido por las neuronas de *acción inspiratoria* y *expiratoria* localizadas en el *bulbo raquídeo* y la *médula cervical* (C1,2), separadas, aunque interconectadas entre sí (A1, campos rojo y verde). Estos grupos de neuronas se activan e inhiben de forma alternativa, lo que determina la inspiración y espiración alternante. Se produce un tono independiente del ritmo mediante la formación reticular, que recibe aferencias moduladoras (*estímulos respiratorios*) desde la periferia y parte superior del encéfalo.

Estos estímulos respiratorios se integran mediante sensores (= receptores) (v. 4), como los que detectan la presión parcial de gases en sangre (quimiosensores) o la profundidad de la respiración (distensión pulmonar, *mecanosensores*) (A2). Los sensores de distensión pulmonar de adaptación lenta de la pared traqueal y bronquial intervienen en el *reflejo de Hering-Breuer*, que parece limitar la profundidad respiratoria cuando aumenta la frecuencia en el hombre. Otros estímulos de control proceden de los haces *musculares* (v. 318) de la musculatura respiratoria, que adaptan su frecuencia a la resistencia de la pared torácica y del pulmón.

Estímulos respiratorios químicos. El control de la ventilación involuntaria se realiza en primer lugar en función de los valores de presión parcial de O_2 y CO_2 , así como del valor de pH en la sangre y el LCR, mediante la acción de los quimiosensores. Los quimiosensores periféricos de las arterias aorta y carótida (glomus aórtico y *carotideo*; A3) miden el valor de P_{O_2} de la sangre arterial. Si éste disminuye, se refuerza la respiración a través de los nervios vago y glossofaríngeo (N. X y IX), para que vuelva a subir (v. respiración en las alturas; v. 136). También el aumento de P_{CO_2} y la disminución del pH actúan como estímulos excitadores. La frecuencia de transmisión de impulso del sensor aumenta de forma empinada, cuando el valor de P_{O_2} disminuye por debajo de 13 kPa. Este aumento se hace aún mayor cuando se produce un aumento simultáneo en

la concentración de H^+ y/o en la P_{CO_2} . Cuando aumenta la P_{CO_2} (y desciende el pH) en el LCR se produce una reacción de los quimiosensores centrales del bulbo raquídeo (A4 y v. 126). Estos estímulos aumentan la ventilación de forma que disminuya la P_{CO_2} y aumente el pH en el LCR y la sangre. Estos estímulos *centrales* son muy eficaces de forma aguda, ya que permiten multiplicar por 10 el volumen minuto cuando la P_{CO_2} aumenta desde 5 a 9 kPa (curva de respuesta al CO_2 , A6).

Cuando se produce una *elevación crónica* de la P_{CO_2} normalizan los estímulos respiratorios centrales activados (v. 126). Si los quimiosensores periféricos perciben un aumento de la respiración por la ventilación artificial con O_2 se puede poner en peligro la actividad de los *estímulos respiratorios periféricos* que todavía permanecen en activo.

El aumento del volumen minuto cuando se realiza un **esfuerzo corporal** (A5) se produce por: a) inervación del generador del ritmo (eferencias motoras corticales colaterales) y b) señales de los propioceptores del aparato locomotor.

Otros estímulos respiratorios **no** acoplados tienen un importante *efecto modulador* sobre el ritmo respiratorio basal.

A este grupo pertenecen las siguientes aferencias:

- *Terminaciones irritativas* de adaptación rápida en la mucosa bronquial, que responden a la reducción de volumen pulmonar (aumentan la frecuencia respiratoria; *reflejo cefálico o de deflación*) y a la presencia de polvo o gases irritantes.

- *Fibras C libres* (los denominados sensores J) en las paredes bronquiales y alveolares, que se excitan, por ejemplo, en presencia de edema pulmonar y desencadenan, entre otros, apnea y descenso de la presión arterial.

- *Centros superiores del SNC* (corteza, sistema límbico, hipotálamo, protuberancia) que se activan por *emociones* (miedo, dolor, alegría) o por *reflejos* como la tos, los estornudos, los bostezos o el hipo y permiten *modificar de forma voluntaria* la respiración para hablar, cantar, etc.

- *De los presosensores* (v. 214), que permiten aumentar la respiración cuando disminuye la presión arterial.

- De la piel (*estímulos de calor o frío*) y el centro regulador de la temperatura. Tanto el aumento (fiebre) como la reducción de la *temperatura corporal* aumentan la ventilación.

- También las hormonas influyen sobre la respiración; por ejemplo, la *progesterona* la aumenta en la segunda mitad del ciclo y durante el embarazo.

A. Regulación de la respiración y estímulos respiratorios

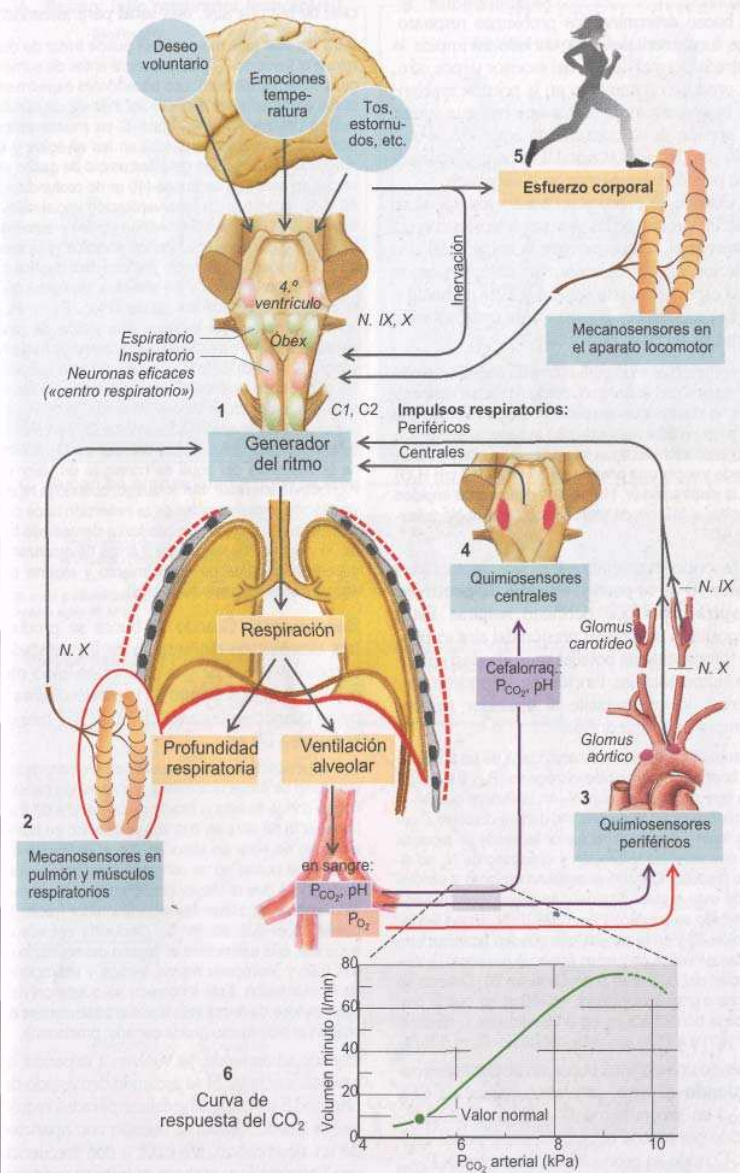


Tabla 5.14 Regulación respiración, estímulos respiratorios

Respiración en el buceo

El buceo determina dos problemas respiratorios fundamentales. Por un lado se impide la entrada normal de aire del exterior y, por otro, se produce un aumento en la presión ambiental bajo el agua, de forma que hay que sumar la presión de la columna de agua ($98 \text{ kPa} = 735 \text{ mm Hg} = 1 \text{ atm}$ por 10 m de profundidad) a la presión barométrica en la superficie.

Cuando se practica un buceo superficial se pueden prolongar las vías respiratorias con un **esnorkel**, lo que permite la entrada del aire exterior (A). La respiración se dificulta porque a) el espacio muerto (v. 114 y 120) aumenta y b) hay que vencer la presión de agua sobre el tórax para poder inspirar.

La profundidad de la inmersión está limitada cuando se respira con esnorkel, porque 1) si se prolonga mucho el esnorkel aumenta el espacio muerto y si se elige un tubo más estrecho lo hace la resistencia y 2) la presión del agua es demasiado alta y sólo se puede vencer una presión de 11 kPa ($112 \text{ cm H}_2\text{O}$) en la inspiración (v. 116). Estos dos hechos impiden inspirar 112 cm de profundidad (anoxia hipoxémica; A).

Para poder sumergirse a mayor profundidad (hasta 70 m) se pueden emplear dispositivos respiradores que permitan respirar. Estos dispositivos adaptan la presión del aire inspirado (procedente de botellas presurizadas) de forma automática en función de la presión ambiental, lo que permite al buceador respirar siempre de forma normal.

El aumento de presión se acompaña de un aumento de la presión parcial de nitrógeno (P_{N_2} ; B), de forma que se disuelve más N_2 en la sangre que en la superficie (a 60 m de profundidad se disuelve 7 veces más). Cuando el buceador asciende se produce un descenso de la presión y el exceso de N_2 no sigue disuelto. Cuando el ascenso es lento y escalonado este exceso difunde y se espira, pero cuando es rápido se producen **vesículas de N_2 en los tejidos** (dolores!) y en la sangre, que pueden provocar embolias en vasos pequeños (**embolia gaseosa**) (*enfermedad del buceador o de Caïsson*; B). Cuando se bucea a gran profundidad, $>40\text{--}60 \text{ m}$, se puede producir la borrachera de las profundidades (Δ narcosis por N_2 ?) y a 75 m una **intoxicación por O_2** (v. 136).

Cuando una persona bucea sin dispositivos sosteniendo el aire, la presión parcial de CO_2 (P_{CO_2}) en sangre aumenta, porque el CO_2 producido por todo el organismo no se puede espirar. Cuando se produce una determinada P_{CO_2} ,

los quimiosensores (v. 132) provocan la sensación de falta de aire, una señal para ¡ascender!

Para retrasar este momento se puede tratar de disminuir el valor de P_{O_2} de la sangre antes de sumergirse (*hipoventilación*). Los buceadores experimentados consiguen permanecer así más de un minuto debajo del agua. En la figura C se muestran los cambios de la presión parcial en los alvéolos y la magnitud y la dirección del intercambio de gases alveolar en este tipo de buceo (10 m de profundidad, 40 s de duración). La hiperventilación inicial disminuye la P_{O_2} (C, línea discontinua verde) y aumenta algo la P_{O_2} (C, línea roja) en los alvéolos (y la sangre). El buceo a 10 m de profundidad duplica la presión sobre el tórax y los alvéolos, de forma que la presión parcial de los gases (P_{CO_2} , P_{O_2} y P_{N_2}) aumenta mucho. Se produce una salida de más cantidad de O_2 y de CO_2 desde los alvéolos hacia la sangre (C, abajo). Si la P_{CO_2} llega a subir lo suficiente, se produce una señal para ascender. Si no se asciende, se produce un descenso rápido de P_{O_2} en la sangre y los alvéolos (consumo de O_2 y presión) y se interrumpe el intercambio alveolar de O_2 . A nivel de la superficie del agua se consigue un valor de P_{O_2} todavía tolerable. Sin embargo, cuando la hiperventilación excesiva antes de la inmersión hace que la señal para ascender se produzca demasiado tarde, el valor de P_{O_2} llega a ser 0 antes de alcanzar la superficie (pérdida de conocimiento y muerte por ahogamiento; C, línea de puntos).

Barotrauma. Cuando se bucea se produce una disminución del tamaño de las cavidades corporales llenas de gas (pulmones, oído medio, etc.) por el aumento de la presión (hasta la mitad cuando se bucea a 10 m , a $1/4$ cuando se bucea a 30 m).

Los dispositivos de buceo ajustan el volumen de aire deficitario de forma automática. La conexión del oído medio con la faringe a través de la trompa de Eustaquio sólo se abre en ocasiones (cuando se bosteza) o no se abre en absoluto (en el enfriamiento). Durante el buceo no se consigue equilibrar el volumen, por lo que la mayor presión de agua sobre el oído externo se transmite hacia el interior (¡dolor!) y puede hacer que estalle. Se produciría entrada de agua fría, que estimularía el órgano del equilibrio de ese lado y provocaría mareo, vértigo y alteraciones de la orientación. Este fenómeno se puede prevenir oponiéndose de forma activa a la entrada de aire del pulmón al oído medio (¡nariz cerrada, presionar!).

Cuando se asciende, se vuelven a expandir las cavidades aéreas. Si se asciende demasiado deprisa ($>18 \text{ m/min}$), sin realizar paradas regulares, se puede romper el pulmón con aparición de un neumotorax (v. 110) y con frecuencia una hemorragia y embolia pulmonar mortales.

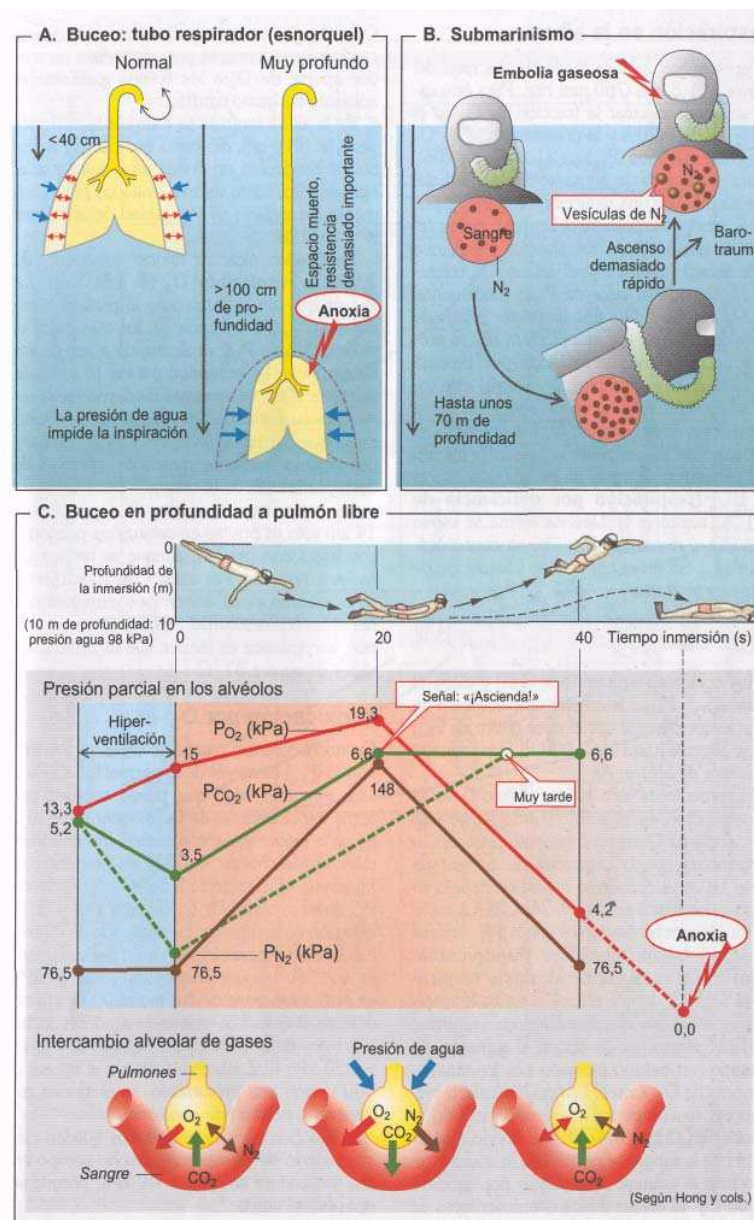


Tabla 5.15 Respiración en el buceo

Respiración en la altura

La presión barométrica media (P_{bar}) a nivel del mar es 101,3 kPa (760 mm Hg). Para este valor se puede calcular la fracción de O_2 en el aire $I=F_{102} = 0,209$ y la presión parcial de O_2 en el aire inspirado (P_{102}) en 21,2 kPa (v. 106). Cuando aumenta la altura sobre el nivel del mar, se produce una reducción de la P_{bar} y, por tanto, de P_{102} (A, primera columna) y de la presión parcial de O_2 en los alvéolos (P_{A02}), que mide unos 13,3 kPa a nivel del mar (A, columna 2). Cuando el valor de P_{A02} , fundamental para el aporte de O_2 , disminuye por debajo de un valor crítico de 4,7 kPa (35 mm Hg) se producen alteraciones encefálicas por hipoxia (v. 130). Para una respiración normal este valor se alcanza a 4.000 m de altura (A, curva discontinua de la columna 2). Sin embargo, el descenso de P_{O2} estimula el volumen minuto (VJ respiratorio a través de los quimiosensores (v. 132) (respiración por deficiencia de O_2) (A, columna 4). De esta forma se espira más CO_2 y disminuye P_{A02} $V >^{\text{en}}$ consecuencia, P_{A02} . Según se muestra en la ecuación de los gases alveolares:

$$P_{A02} = P_{102} - \frac{P_{A02}}{CR} \quad [5.9]$$

(CR = cociente respiratorio, v. 120 y 228), el descenso de P_{A02} determina una elevación de P_{A02} , lo que permite que el valor crítico de P_{A02} no se alcance hasta los 7.000 m (denominado ganancia de altura; A).

El aumento de ventilación máximo (3 veces la respiración en reposo) cuando existe una deficiencia de O_2 es relativamente pequeño, si se compara con la capacidad de aumentarla hasta 10 veces cuando se realiza un trabajo intenso a una altura normal (v. 74, C3). La explicación de este fenómeno es que la P_{CO2} arterial (P_{A002}) en sangre disminuye (hiperventilación) con la consiguiente **alcalosis** respiratoria (v. 144), lo que reduce el estímulo respiratorio sobre los quimiorreceptores centrales (v. 132), efecto que se opone al aumento del estímulo respiratorio mediado por los quimiosensores de O_2 . Con el tiempo la alcalosis respiratoria se compensa mediante la excreción renal de HCO_2^- (v. 144). De este modo el valor de pH de la sangre se normaliza, lo que permite actuar el estímulo respiratorio por deficiencia de O_2 . El efecto de los quimiosensores de

O_2 en la altura afecta también a la frecuencia cardíaca, que aumenta para garantizar un mayor aporte de O_2 a los tejidos mediante el aumento del gasto cardíaco.

En la altura también se estimula la eritropoyesis (v. 88 y ss.), de forma que tras un período de residencia en zonas altas aumenta el hematócrito, hasta valores limitados por el aumento secundario de viscosidad de la sangre (v. 92 y 188).

Se pueden alcanzar alturas superiores de 7.000 m respirando O_2 (de una bala). La P_{102} es casi tan grande como la presión barométrica P_{bar} (A, columna 3). En este caso, el valor crítico de P_{A02} se alcanzaría a los 12 km sin aumentar la ventilación y a los 14 km si se aumenta el V_M . Los aviones modernos para recorridos largos vuelan por debajo de esta altura, lo que permitiría la supervivencia respirando oxígeno mediante mascarilla en caso de despresurización de la cabina.

La supervivencia a alturas superiores a 14 km sólo es posible en cabinas de presión o con trajes con presión, aunque se respire O_2 (viajes espaciales). Por encima de 20 km, si no se emplearan estos dispositivos empezarían a hervir los líquidos corporales (A), ya que la presión barométrica es menor que la presión de vapor de agua a 37 °C.

Intoxicación por O_2

Cuando la presión parcial de O_2 en el aire inspirado (P_{102}) es mayor de lo normal (>22 kPa o 165 mm Hg), algo que puede suceder por aumentar la fracción de O_2 (oxigenoterapia) o por una mayor presión conjunta con una fracción normal (buceo, v. 134), se produce una hiperoxia. La toxicidad del O_2 depende de P_{102} (crítico: >40 kPa o 300 mm Hg) y de la duración de la hipoxia. En presencia de alteraciones pulmonares (disminución del surfactante; v. 118), aparece cuando la P_{102} es 70 kPa (0,7 at) durante varios días o de 200 kPa (2 at) durante 3-6 h. Los primeros síntomas incluyen tos y dolor al respirar. Cuando la P_{102} es >220 kPa (2,2 at), como sucede al bucear a 100 m con aire presurizado, se producen calambres y pérdida de conciencia.

Los recién nacidos prematuros quedan ciegos cuando se les mantiene mucho tiempo en una incubadora con $P_{102} > 40$ kPa, porque se opacifica el vitreo.

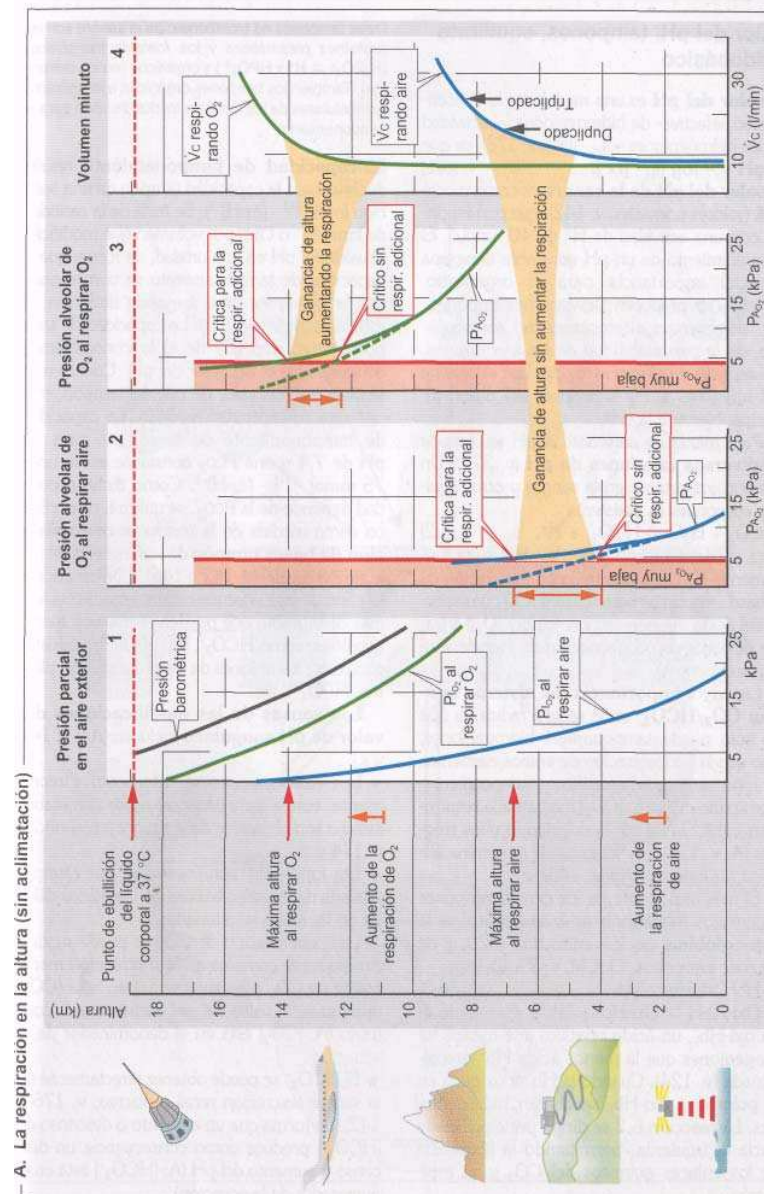


Tabla 5.16 Respiración en la altura

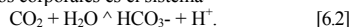
Equilibrio acidobásico

Valor del pH, tampones, equilibrio acidobásico

El **valor del pH** es una medida de la concentración «efectiva» de hidrogeniones (= actividad de los hidrogeniones = $f_H \cdot [H^+]$; v. 378), ya que $pH = -\log (f_H [H^+])$ [6.1]

El **valor del pH de la sangre** es como media 7,4 (valores normales; v. 142), que corresponde con una actividad de H^+ de 40 nmol/l. El mantenimiento de un pH constante tiene una especial importancia para el organismo. Cuando se producen desviaciones importantes, se observan alteraciones del metabolismo, de la permeabilidad de las membranas, del reparto de electrolitos, etc. Los valores de pH inferiores a 7 y superiores a 7,8 son incompatibles con la vida.

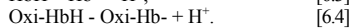
Para mantener constante el pH se dispone de diversos tampones de pH (v. 379). Un tampón importante en la sangre y otros líquidos corporales es el sistema



Para un determinado valor de pH resulta fundamental la relación entre la concentración de la base tampón (en este caso $[HCO_3^-]$) respecto del ácido tampón (en este caso $[CO_2]$) a través del valor de pK_a (ecuación de Henderson-Hasselbalch; A).

La mayor importancia del sistema tampón CO_2/HCO_3^- en la sangre radica en que no sólo puede tamponar los hidrogeniones, sino que la concentración de ambos elementos tampón se puede *modificar* independientemente uno del otro: $[CO_2]$ mediante la respiración y $[HCO_3^-]$ a través del hígado y los riñones (A; v. 174), por lo que se le denomina sistema tampón *abierto* (v. 140).

El más importante de los demás tampones sanguíneos (= *tampón no bicarbonato*) es la hemoglobina de los eritrocitos (320 g de Hb/l de eritrocitos; CHCM, v. 89, C).



La oxi-Hb $^-$, un ácido relativo, es menos hidrogeniones que la menos ácida Hb $^-$ desoxigenada (v. 124). Cuando la Hb se oxigena en el pulmón a oxi-Hb, se liberan hidrogeniones. La reacción 6.2 se dirige principalmente hacia la izquierda, permitiendo la liberación de los enlaces químicos del CO_2 y su espiración.

Otros tampones no bicarbonato de la sangre son las proteínas plasmáticas y los fosfatos inorgánicos ($H_2PO_4^- \rightleftharpoons H^+ + HPO_4^{2-}$) y orgánicos (en los eritrocitos). También los tampones orgánicos e inorgánicos intracelulares de los distintos tejidos se usan para el tamponamiento.

La capacidad de tamponamiento resulta decisiva para la capacidad tampón de una solución ($mol \cdot H^+ \cdot [\Delta pH]^{-1}$). Se trata de la cantidad de iones H^+ o OH^- por volumen que modifican el valor del pH en una unidad, de forma que la capacidad de tamponamiento se corresponde con la pendiente de la curva de titulación de este tampón (v. 380, B). La capacidad de tamponamiento depende de a) la concentración del tampón y b) del valor del pH. Cuanto más se aleje éste del valor de pK_a del tampón, menor será su capacidad (v. 380). La capacidad de tamponamiento de la sangre para un pH de 7,4 y una P_{CO_2} constante es de unos 75 $mmol \cdot H^+ \cdot (\Delta pH)^{-1}$. Como dicha capacidad depende de la PCO_2 , se utiliza a nivel clínico como medida de la misma la concentración de **bases** tampón de la sangre, que suele ser 48 mval/l (v. 142 y 146). Corresponde a la suma de las concentraciones de todas las formas de tampón, que pueden unirse con hidrogeniones, como HCO_3^- , Hb $^-$, oxi-Hb $^-$, bifosfoglicerato, los aniones de las proteínas del plasma, HPO_4^{2-} , etc.

Las causas de las modificaciones del valor de pH sanguíneo incluyen (A y v. 142 v.s.):

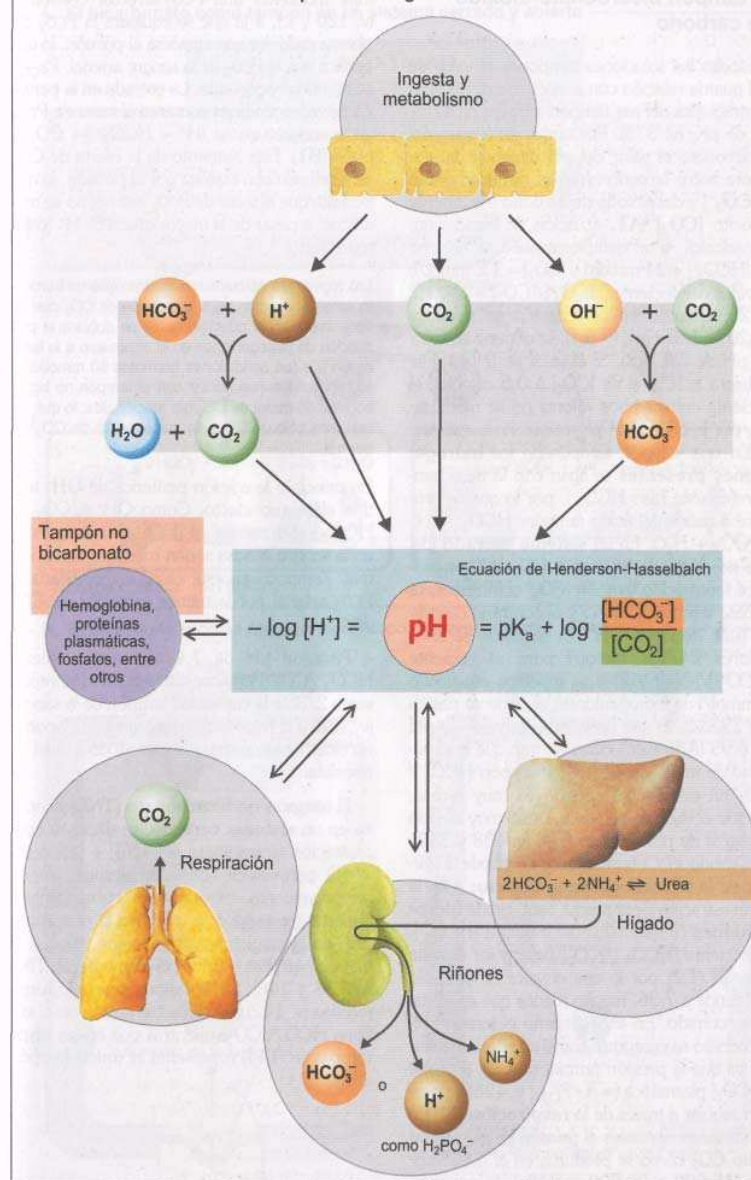
* Los hidrogeniones se adquieren *directamente*, con la dieta (vinagre) o por el metabolismo o son obtenidos de la sangre (en el riñón; v. 1744; ss.).

* Los iones OH^- son ingeridos, por ejemplo a través de las sales básicas de los ácidos débiles en las dietas vegetarianas.

» La concentración de CO_2 se puede modificar mediante cambios en la producción metabólica de CO_2 o en su espiración. Si la $[CO_2]$ disminuye, el valor del pH aumenta y al contrario (A; $[CO_2]$ está en el denominador de la ecuación).

» El HCO_3^- se puede obtener directamente de la sangre (excreción renal o diarrea; v. 176 y 142), de forma que un aumento o descenso de $[HCO_3^-]$ produce como consecuencia un descenso o aumento del pH (A; $[HCO_3^-]$ está en el numerador de la ecuación).

A. Influencia sobre el valor del pH de la sangre



El tampón bicarbonato-dióxido de carbono

En todas las soluciones tampones el valor de pH guarda relación con el cociente de las concentraciones del par tampón a través de su valor de pK_a (v. 378). Por tanto, en el caso del bicarbonato el valor del pH depende del cociente entre la concentración de bicarbonato $[HCO_3^-]$ y del dióxido de carbono físicamente disuelto $[CO_2]$ (A1, ecuación de Henderson-Hasselbalch). Por ejemplo, cuando se dispone de $[HCO_3^-] = 24 \text{ mmol/l}$ y $[CO_2] = 1,2 \text{ mmol/l}$, el valor del cociente $[HCO_3^-]/[CO_2] = 24/1,2 = 20$. Cuando en la ecuación se sustituye $\log 20 (= 1,3)$ y $pK_a (= 6,1)$, se obtiene un valor de pH de 7,4 (A2). Si el valor de $[HCO_3^-]$ se redujera a 10 y el de $[CO_2]$ a 0,5 mmol/l, el cociente entre ambos valores no se modificaría, por lo que el pH permanecería constante.

En una solución tamponada los hidrogeniones presentes se ligan con la base tampón (en este caso HCO_3^-), por lo que se produce a través del ácido tampón: $HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_2 + H_2O$. En un sistema cerrado (del que no se puede escapar el CO_2 ; A3) se produce tanto ácido tampón (CO_2) como necesita la base tampón (HCO_3^-) y al contrario cuando se trate de iones OH^- . Si se parte de unos valores 24/1,2 mmol/l para el cociente $[HCO_3^-]/[CO_2]$ (A2) y se modifica añadiendo 2 mmol/l de hidrogeniones, el cociente pasa a ser 22/3,2, lo que determina un valor de pH de 6,93 (A3). Estas cifras ilustran que la capacidad de tamponamiento del tampón HCO_3^-/CO_2 en un sistema cerrado es muy escasa, porque el valor de pK_a de 6,1 está muy alejado del valor de pH deseado (7,4) (v. 138 y 380).

Cuando el CO_2 resultante se puede eliminar de la solución (sistema abierto; A4), la administración de la misma cantidad de hidrogeniones (2 mmol/l), sólo modifica $[HCO_3^-]$. El cociente $[HCO_3^-]/[CO_2]$ pasa a ser en este caso 22/1,2, por lo que el valor de pH sólo desciende a 7,36, mucho menos que en el sistema cerrado. En el organismo el tampón bicarbonato se comporta como un sistema abierto, ya que la presión parcial de CO_2 (P_{CO_2}) y la $[CO_2]$ plasmática ($= \alpha \cdot P_{CO_2}$; v. 126) se pueden regular a través de la respiración (B). En condiciones normales el pulmón puede espirar tanto CO_2 como se produzca en el metabolismo (15.000 a 20.000 mol/día), lo que per-

mite mantener una P_{CO_2} alveolar constante (v. 120 y s.), a la que se equipara la P_{CO_2} del plasma cada vez que atraviesa el pulmón, lo que implica que la PCO_2 de la sangre arterial, Pa_{O_2} , se mantiene constante. La entrada en la periferia de hidrogeniones aumenta el valor de P_{CO_2} en la sangre venosa ($H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$) (B1). Este aumento de la oferta de CO_2 es eliminado con rapidez por el pulmón, lo que permite que el valor de P_{CO_2} arterial no se modifique, a pesar de la mayor oferta de H^+ (sistema abierto).

Los siguientes cálculos nos ilustran que un aumento como el descrito en la espiración de CO_2 casi no tiene importancia cuantitativa. Si se doblara la producción de hidrogeniones en el organismo a lo largo de un día (en condiciones normales 60 mmol/día), se producirían (sin contar con el tampón no bicarbonato) 60 mmol de CO_2 /día adicionales, lo que representa solo un 0,3% de la excreción de CO_2 /día normal.

En principio la adición periférica de OH^- tendría el mismo efecto. Como $OH^- + CO_2 \rightarrow HCO_3^-$, el aumento de $[HCO_3^-]$ y de la P_{CO_2} en la sangre venosa serían menores de lo normal. Tampoco en este caso se modificaría la PCO_2 arterial por la menor excreción de CO_2 (B2).

Para un pH de 7,4 el sistema abierto HCO_3^-/VCO_2 (PCO_2 constante 5,33 kPa) representa 2/3 de la capacidad tampón de la sangre (v. 138) y el resto lo representan los tampones no bicarbonato presentes sobre todo a nivel intracelular.

El tampón no bicarbonato (TNB) tampón en un sistema cerrado, es decir, su concentración global ([base del TNB] + [ácido del TNB]) permanece constante después de un tamponamiento. Sin embargo, sufre cambios importantes cuando se modifica la concentración de hemoglobina en la sangre, ya que la hemoglobina es el principal elemento del TNB (v. 138 y 146). En las alteraciones no respiratorias (v. 142) el TNB actúa junto con el sistema HCO_3^-/VCO_2 , mientras que en las respiratorias (v. 144) representa el único tampón eficaz.

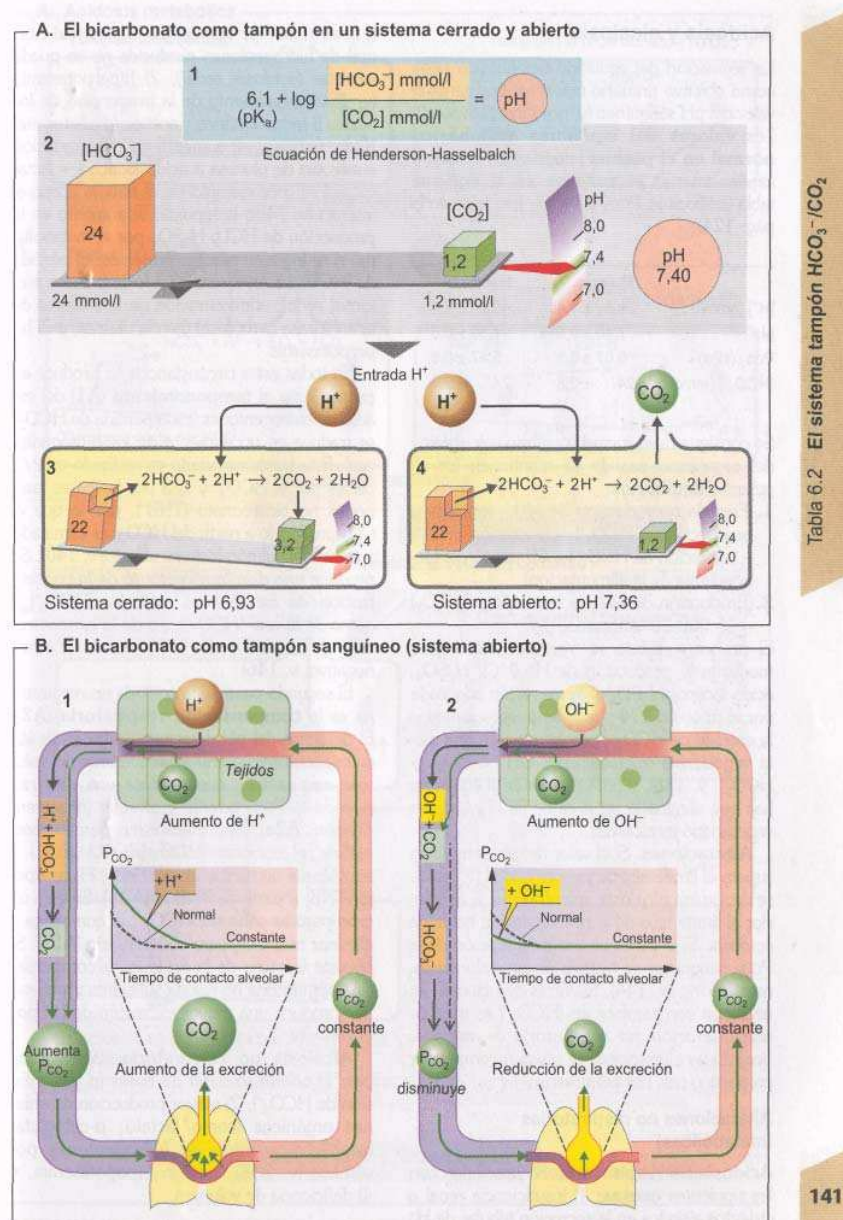


Tabla 6.2 El sistema tampón HCO_3^-/CO_2

Acidosis y alcalosis

La regulación del equilibrio acidobásico tiene como objetivo primario mantener constante el valor del pH sanguíneo (y, por tanto, corporal). Los **valores** del equilibrio acidobásico **normal en el plasma** (medidos en la sangre capilar arterial) se muestran en la siguiente tabla (eritrocitos, PCO_2 y $[\text{HCO}_3^-]$; v. tabla en la pág. 124):

	Mujeres	Hombres
$[\text{H}^+]$ (nmol/l)	39,8 $\pm$ 1,4	40,7 $\pm$ 1,4
PH	7,40 $\pm$ 0,015	7,39 $\pm$ 0,01E
PCO_2 (KPa)	5,07 $\pm$ 0,3	5,47 $\pm$ 0,3
$[\text{HCO}_3^-]$ (mmol/l)	24 $\pm$ 2,5	24 $\pm$ 2,5

Se consigue mantener el equilibrio acidobásico del organismo cuando se mantienen los siguientes equilibrios:

1. (Entrada o producción de H^+) - (entrada o producción de HCO_3^-) = (excreción de H^+) - (excreción de HCO_3^-) = 60 mmol/día (dependiente de la alimentación). 2. (Producción de CO_2) = (excreción de CO_2) = 15.000-20.000 mmol/día. El primer equilibrio se mantiene sobre todo mediante la producción de H^+ (HCl , H_2SO_4 , ácido láctico, H_3PO_4) y la excreción adecuada por el riñón (v. 174 y ss.). Se puede aumentar la entrada de HCO_3^- , por ejemplo en una dieta vegetariana (metabolismo: $\text{OH}^- + \text{CO}_2 \rightarrow \text{HCO}_3^-$; v. 138), y para mantener el equilibrio hay que eliminarlo en la orina (la orina de un vegetariano es alcalina).

Alteraciones. Si el valor del pH sanguíneo supera el límite alto de la normalidad (v. tabla), se denomina **alcalosis**, mientras que si es inferior al límite bajo de la normalidad se habla de **acidosis**. Si la causa es una modificación de la PCO_2 sanguínea se trataría de una **alteración respiratoria** (v. 144), mientras que cuando se relaciona con cambios en $[\text{HCO}_3^-]$ se trata de una **alteración no respiratoria** (= **metabólica**). Estas alteraciones se pueden compensar en parte o casi por completo.

Alteraciones no respiratorias (metabólicas)

Acidosis no respiratoria. Se relacionan con las siguientes causas: 1) insuficiencia renal o defectos aislados en la secreción tubular de H^+

a nivel renal, de forma que la cantidad normal de hidrogeniones producida no se puede excretar (**acidosis renal**); 2) hiperpotasemia (v. 180); 3) aumento de la producción de los ácidos β -hidroxibutírico y acético (**diabetes mellitus, hambre**); 4) aumento en la degradación anaerobia de glucosa a ácido láctico ($\rightarrow$ lactato + H^+), por ejemplo en el trabajo corporal intenso (v. 74) o la hipoxia; 5) aumento en la producción de HCl y H_2SO_4 por el metabolismo si se ingieren muchas proteínas; 6) pérdida de $[\text{HCO}_3^-]$ a nivel renal (**acidosis tubular proximal renal**, administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica) y en la diarrea, y 7) hiperpotasemia.

En todas estas circunstancias se produce en primer lugar el tamponamiento (A1) del exceso de hidrogeniones (cada pérdida de HCO_3^- se traduce en un aumento de los hidrogeniones). Este tamponamiento es realizado en 2/3 partes por el HCO_3^- y 1/3 por las bases tampones no bicarbonato (TNB-), por lo que el CO_2 producido a partir del HCO_3^- es eliminado a través del pulmón (sistema abierto; v. 140). Se produce una **disminución tanto de la concentración de bicarbonato estándar** $[\text{HCO}_3^-]_{135}$, como de la **real** $[\text{HCO}_3^-]_{\text{real}}$ y de la **concentración de bases tampón** $[\text{BT}^-]$ (exceso de bases negativo; v. 146).

El segundo paso de la acidosis no respiratoria es la compensación respiratoria (A2). El descenso del pH determina (a través de los quimiosensores centrales) un aumento del volumen respiratorio, que produce una disminución de la PCO_2 arterial y alveolar (**hiperventilación**; A2a). Este mecanismo permite normalizar el cociente $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ (20:1) y también (al aumentar el valor del pH) recuperar TNB- a partir de TNB-H (A2b). En este último paso se consume HCO_3^- , lo que obliga a eliminar más CO_2 para compensarlo (A2c). Si persiste la causa de la acidosis, la compensación respiratoria no resulta suficiente y se tiene que producir una mayor excreción de H^+ por el riñón (v. 174 y ss.).

Alcalosis no respiratoria. Se produce por: 1) administración de bases (p. ej., infusión de HCO_3^-); 2) mayor producción de aniones orgánicos (como lactato, α -cetoglutarato²⁻); 3) pérdida de hidrogeniones por vómitos (v. 238) o en la hipopotasemia, y 4) deficiencia de volumen.

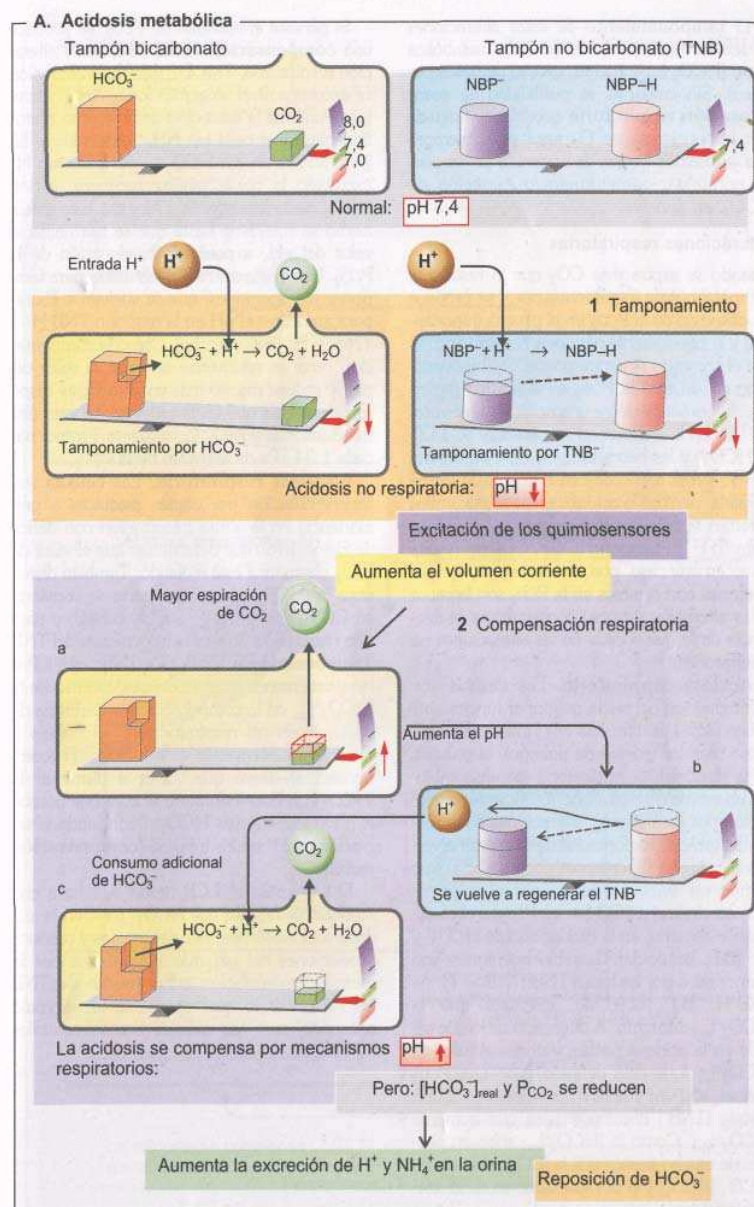


Tabla 6.3 Acidosis y alcalosis I

El tamponamiento de estas alteraciones se realiza igual que en la acidosis metabólica (pero HCO_3^- $\uparrow$, aumenta, exceso de bases positivo). Sin embargo, la posibilidad de **compensación** respiratoria queda muy limitada por la deficiencia de O_2 resultante. Siempre que la alcalosis no sea de origen renal, se puede normalizar **aumentando la excreción de HCO_3^- en la orina**.

Alteraciones respiratorias

Cuando se respira más CO_2 que el resultante del metabolismo (hiperventilación), se produce un descenso de la Pco_2 en el plasma (hipocapnia) y la consiguiente **alcalosis respiratoria**. Si por el contrario se respira poco CO_2 (hipoventilación), aumenta la Pco_2 en el plasma (hipercapnia), produciéndose una **acidosis respiratoria** (B). En la acidosis no respiratoria (v. 142), el HCO_3^- y las bases tampon no bicarbonato (TNB) tamponan el descenso del pH de forma paralela, pero en la acidosis respiratoria ambos sistemas se comportan de una forma muy distinta (B1). El tampon $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ no resulta eficaz en este caso, porque las alteraciones respiratorias con cambios en la Pco_2 son la causa de la alteración y no su consecuencia (a diferencia de lo que sucede en las alteraciones no respiratorias).

Acidosis respiratoria. Las **causas** son una reducción del tejido pulmonar funcional (tuberculosis), la dificultad en el intercambio gaseoso alveolar (edema de pulmón), la parálisis de la musculatura respiratoria (parálisis infantil), un estímulo respiratorio insuficiente (intoxicación por somníferos), alteraciones de la movilidad torácica (deformidad de la columna vertebral), etc. La hipercapnia conlleva al mismo tiempo un aumento de la concentración de CO_2 en el plasma ($[\text{CO}_2] = \alpha \cdot \text{Pco}_2$) y el consiguiente aumento en la producción de HCO_3^- y H^+ (B1, izquierda). Los hidrogeniones son tamponados por las bases TNB ($\text{TNB}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{TNB-H}$; B1, derecha), mientras que la $[\text{HCO}_3^-]_{\text{real}}$ aumenta. A diferencia de lo que sucede en la acidosis no respiratoria, el valor de $[\text{HCO}_3^-]_{\text{est}}$ (que está definido para una Pco_2 normal; v. 146) y la $[\text{BT}^-]$ permanecen igual, porque $[\text{TNB}^-]$ disminuye para que aumente $[\text{HCO}_3^-]$. Como la $[\text{HCO}_3^-]$ $\uparrow$ sube en porcentaje mucho menos que la $[\text{CO}_2]$, el cociente $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ y el pH son menores de lo normal (acidosis).

Si persiste el aumento de PCO_2 , se produce una **compensación renal** (B2) de la alteración respiratoria. Tras 1-2 días de la alteración se excreta a nivel renal más iones NH_4^+ y también aumenta la excreción de H^+ (como ácidos titulables). Por cada ion NH_4^+ excretado el hígado ahorra un ion HCO_3^- y por cada ion H^+ excretado la célula tubular recupera un ion HCO_3^- hacia la sangre (v. 174 y ss.). Este mecanismo se mantiene hasta que se normaliza el valor del pH, a pesar de la elevación de la PCO_2 . Una parte del HCO_3^- se utiliza para tamponar hidrogeniones, que se vuelven a liberar para aumentar el pH en la reacción $\text{TNB-H} \rightarrow \text{TNB}^- + \text{H}^+$ (B2, derecha). Como la compensación renal es relativamente lenta, el valor del pH se reduce mucho más en la acidosis respiratoria aguda que en la crónica. En esta última el valor de $[\text{HCO}_3^-]_{\text{real}}$ aumenta 1 mmol por cada 1,34 kPa de aumento de la PCO_2 .

Alcalosis respiratoria. Las **causas** son hiperventilación por causas psíquicas o permanencia en la altura (respiración con déficit de O_2 ; v. 136), que determinan que el valor de PCO_2 plasmática esté reducido. También disminuye la $[\text{HCO}_3^-]_{\text{L831}}$, ya que parte se convierte en CO_2 ($\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$) y para esta reacción se liberan hidrogeniones del TNB (tamponamiento: $\text{TNB-H} \rightarrow \text{TNB}^- + \text{H}^+$). Por la misma razón, se produce un descenso de la $[\text{HCO}_3^-]_{\text{real}}$ en la compensación respiratoria de una acidosis no respiratoria (v. 143 abajo y 146). Para normalizar el valor del pH (compensación), tiene que volver a disminuir la $[\text{HCO}_3^-]_{\text{real}}$. Este fenómeno se consigue porque el riñón excreta más HCO_3^- (reduciendo la secreción de H^+ en los túbulos) (compensación renal).

El CO_2 pasa al **LCR** desde la sangre con mucha **más rapidez** que HCO_3^- y H^+ en la acidosis o alcalosis respiratorias agudas y produce desviaciones del pH **más importantes** por la menor concentración en el mismo de TNB (v. 126), por lo que representa un estímulo adecuado para los quimiosensores centrales (v. 132).

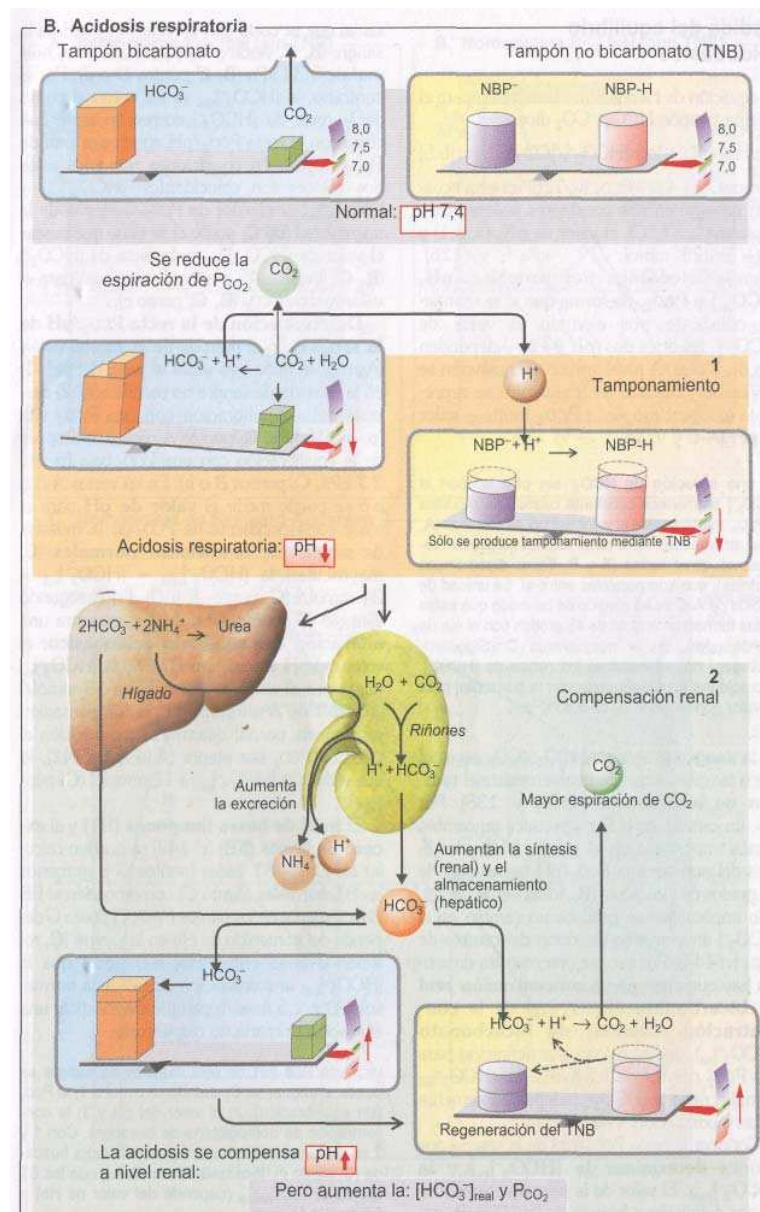


Tabla 6.4 Acidosis y alcalosis II

Medida del equilibrio acidobásico

La ecuación de Henderson-Hasselbalch para el sistema tampón $\text{HCO}_3^-/\text{VCO}_2$ dice:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]} \right) \quad [6.5]$$

Como $[\text{CO}_2] = \alpha \cdot \text{Pco}_2$ (v. 126) en esta ecuación intervienen dos constantes (valores para el plasma a 37 °C), el valor de pK_a ($= 6,1$) y α ($= 0,225 \text{ mmol} \cdot \text{H} \cdot \text{kPa}^{-1}$; v. 126). Además intervienen tres variables, **pH**, **$[\text{HCO}_3^-]$** y **Pco_2** , de forma que si se mantiene constante por ejemplo el valor de $[\text{HCO}_3^-]$, las otras dos (**pH** y **Pco_2**) dependen una de la otra. A nivel gráfico esta relación se representa con una recta, cuando se representa el **logaritmo de la Pco_2** frente al valor de **pH** (A-C y v. 382).

En una **solución de HCO_3^-** sin otro tampón la $[\text{HCO}_3^-]$ permanece constante cuando se modifica la Pco_2 , mientras que el valor del **pH** se modifica (A, línea atravesada). Para otros valores se pueden representar otras rectas (A y B, líneas discontinuas naranjas), que son paralelas entre sí. La unidad de medida de A-C se ha elegido de tal modo que estas rectas forman un ángulo de 45 grados con el eje de coordenadas. En el nomograma C (Siggaard-Andersen) no se muestran las rectas de $[\text{HCO}_3^-]$, sino sólo los puntos de corte con la horizontal para un valor normal de Pco_2 de 5,33 kPa.

En la **sangre** el sistema $\text{HCO}_3^-/\text{VCO}_2$ no es el único tampón, sino que también existe el **tampón no bicarbonato (TNB)** (v. 138). Por eso, un cambio en la Pco_2 produce un cambio menos importante en el pH (v. 144) y las líneas del nomograma Pco_2/pH tienen **más de 45 grados de pendiente** (B, líneas verde y roja). Esto implica que se produce un cambio en la $[\text{HCO}_3^-]$ en la misma dirección del cambio de Pco_2 (v. 144). Por eso, en una muestra de sangre hay que distinguir la concentración **real** de bicarbonato ($[\text{HCO}_3^-]_{\text{real}}$) de la concentración estándar de bicarbonato ($[\text{HCO}_3^-]_{\text{est}}$), que se calcula por definición para una Pco_2 normal de 5,33 kPa. La $[\text{HCO}_3^-]^{\wedge}$ permite medir la $[\text{HCO}_3^-]$ independientemente de las modificaciones de la Pco_2 .

Conocer la recta Pco_2/pH de la sangre nos permite determinar la $[\text{HCO}_3^-]_{\text{est}}$ y la $[\text{HCO}_3^-]_{\text{real}}$. El valor de la primera corresponde por definición a la recta de $[\text{HCO}_3^-]$ (B, na-

ranja) que se corta con la recta Pco_2/pH de la sangre (B, C, verde o rojo) para una Pco_2 normal/ de 5,33 kPa (B, C puntos D o d). Por el contrario, la $[\text{HCO}_3^-]_{\text{real}}$ se lee como el punto de la recta de $[\text{HCO}_3^-]$ correspondiente que corta con la recta Pco_2/pH en el valor **real** de Pco_2 . Como en condiciones normales estos dos valores son coincidentes: $[\text{HCO}_3^-]_{\text{real}} = [\text{HCO}_3^-]_{\text{est}}$, si el valor de Pco_2 se desvía de la normalidad (B, C, punto c) se tiene que buscar el valor de $[\text{HCO}_3^-]_{\text{real}}$ en la recta de $[\text{HCO}_3^-]$ (B, C, línea de 45 grados discontinua) para el valor real de Pco_2 (B, C, punto c).

Determinación de la recta Pco_2/pH de la sangre. En el **método de la equilibration** (Astrup) se mide tres veces el valor del pH: 1) en la muestra de sangre no modificada; 2) después de la equilibration con una Pco_2 alta (p. ej., 10 kPa, C, puntos A o a); y 3) después de la equilibration con una Pco_2 baja (p. ej., 2,7 kPa, C, puntos B o b). En las rectas A-B o α -fa se puede medir el **valor de pH** para el valor correspondiente de Pco_2 de la muestra de sangre. En condiciones normales (C, mayúsculas) la $[\text{HCO}_3^-]_{\text{real}} = [\text{HCO}_3^-]_{\text{est}} = 24 \text{ mmol/l}$ (C, punto, E y D). En el segundo ejemplo (C, minúsculas, rojo) se muestra una alteración del equilibrio acidobásico: el valor del pH es muy bajo (7,2) y la $[\text{HCO}_3^-]_{\text{est}}$ (C, punto d) se ha reducido hasta 13 mmol/l (**acidosis no respiratoria**). Una compensación respiratoria parcial determina que también el valor de Pco_2 sea menor (4 kPa) (v. 142), lo que reduce la $[\text{HCO}_3^-]_{\text{real}}$ a 11 mmol/l (C, punto e).

El total de **bases lampones (BT)** y el **exceso de bases (EB)** (v. 142) se pueden calcular en C: las BT leídas (puntos G o g) menos las BT normales (punto G) corresponden al EB (directamente en los puntos F o f). El punto G depende del contenido de Hb en la sangre (C, relación inversa entre $[\text{Hb}]/\text{BT}$). Igual que la $[\text{HCO}_3^-]_{\text{est}}$, una desviación de EB de la normalidad ($0 \pm 2,5 \text{ mval/l}$) permite diagnosticar una alteración primaria no respiratoria.

La recta Pco_2/pH de una muestra de sangre se puede averiguar en C, cuando se conoce 1) la Pco_2 (sin equilibration), 2) el valor del pH y 3) la concentración de hemoglobina de la sangre. Con 1 y 2 se puede encontrar un punto en la recta buscada (C, punto c), localizado de tal forma que las BT (punto g) - $\text{BT}_{\text{normal}}$ (depende del valor de Hb) = EB (punto f).

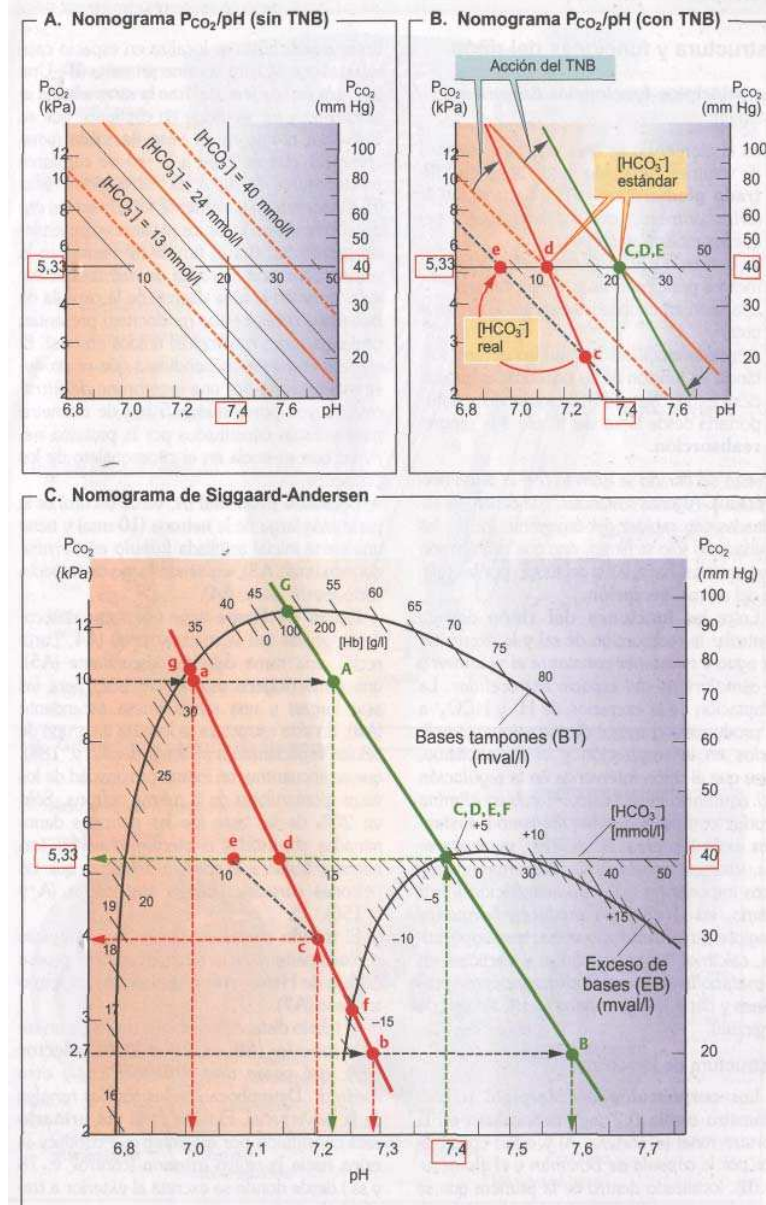


Tabla 6.5 Medida del equilibrio acidobásico

Riñón

Estructura y funciones del riñón

Los principios funcionales del riñón consisten en:

1. en el **glomérulo** se filtra una gran cantidad de volumen de líquido desde la sangre (filtrado **glomerular** = TFG) hacia el túbulo (orina primaria), que contiene agua y pequeñas moléculas del plasma y
2. en el **túbulo** y el conducto colector los elementos principales de la orina primaria:
 - aparecen en cantidades distintas (glucosa > urea) y
 - se puede modificar la cantidad de una sustancia en función de las necesidades (regulación) (p. ej., Na^+ o H_2O), volviendo a transportarla desde la luz del túbulo a la sangre: **reabsorción**.

El resto del filtrado se excrea con la orina (excreción). Algunas sustancias, que deben ser eliminadas con rapidez del organismo (p. ej., las toxinas), no sólo se filtran, sino que también son transportadas hacia la luz del túbulo por las células del mismo: **secreción**.

Entre las funciones del riñón destaca controlar la reabsorción de sal y la excreción de agua y mantener constante el volumen y la osmolaridad del espacio **extracelular**. La adaptación de la excreción de H^+ y HCO_3^- a la producción corporal de estos iones, implicados en la respiración y el metabolismo, hace que el riñón intervenga en la regulación del **equilibrio acidobásico**. También elimina productos **finales del metabolismo** y sustancias extrañas (urea, ácido úrico, medicamentos, toxinas), conservando elementos sanguíneos importantes (glucosa, aminoácidos). Por último, en el riñón se producen hormonas (angiotensina II, eritropoyetina, trombopoyetina, calcitriol, prostaglandinas) y participa en el metabolismo corporal (degradación de proteínas y péptidos, gluconeogénesis, síntesis de arginina).

Estructura de la nefrona

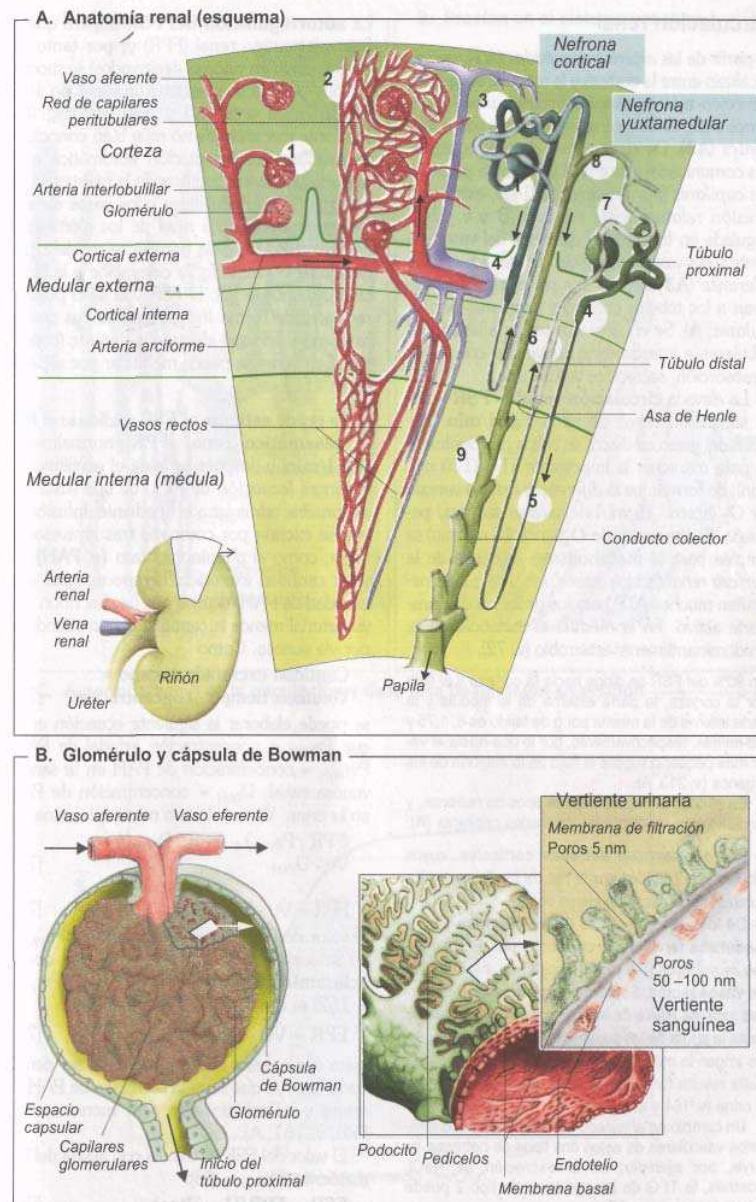
» Los **corpúsculos** de Malpighi renales (diámetro medio 0,2 mm) se localizan en la corteza renal (= corteza, A) y están constituidos por la **cápsula de Bowman** y el **glomérulo** (B), localizado dentro de la primera que se organiza en una capa parietal y otra visceral.

Entre ambas hojas se localiza en espacio capsular, al que se filtra la orina primaria (B). Una arteriola (**vaso aferente**) trae la sangre hacia el glomérulo y allí se divide en capilares, que se vuelven a reunir en un vaso de salida (**vaso eferente**), que da lugar a la red de capilares **peritubulares** (v. 150). El **filtro glomerular** (B) se localiza en la vertiente sanguínea del endotelio **fenestrado** de los capilares glomerulares (poros de 50-100 nm de diámetro); en la vertiente urinaria se rodea de **membrana basal** e incluyen la hoja visceral de la cápsula de Bowman, cuyas células (**podocitos**) presentan prolongaciones (**pedicelos**) unidos entre sí. El espacio en forma de hendidura que se produce está cubierto por una **membrana de filtración**, cuyos poros miden 5 nm de diámetro medio. Están constituidos por la proteína **nefrina**, que se ancla en el citoesqueleto de los podocitos.

» El túbulo proximal (A, verde oscuro) es la parte más larga de la nefrona (10 mm) y tiene una parte inicial arrollada (túbulo **contorneado proximal**, A3), siguiendo luego un trayecto recto (parte recta, A4). » El asa de Henle tiene una rama descendente gruesa (en la médula renal) (A4, parte recta), una rama delgada descendente (A5), una rama delgada ascendente (sólo para las asas largas) y una rama gruesa ascendente (A6). En esta estructura se localiza un grupo de células especializadas (mácula densa; v. 184), que se encuentran en íntima proximidad de los vasos glomerulares de la misma nefrona. Sólo un 20% de las asas (de las nefronas denominadas **profundas o yuxtamedulares**) son largas y llegan a la médula, mientras que las nefronas corticales tienen asas cortas (A y v. 150).

* El túbulo distal (A, verde claro) empieza con una parte recta (= rama ascendente gruesa del asa de Henle; A6) y se sigue de un tramo tortuoso (A7).

El túbulo distal desemboca a través de un **túbulo conectar** (A8) en el conducto colector (A9), que posee una **parte cortical y otra medular**. Desembocan en las papilas renales de la pelvis renal. El resto de la vía urinaria está constituido por el uréter que conduce la orina hacia la **vejiga urinaria** (control; v. 78 y ss.) desde donde se excreta al exterior a través de la uretra.



Circulación renal

A partir de las *arterias arqueadas* (A1), que se localizan entre la corteza y la médula, surgen en dirección a la corteza las arterias interlobulillares (A2), de las que se originan los *irados a/erentes* (A3). De ellos surgen dos redes capilares comunicadas entre sí (A y B). En la primera, los *capilares glomerulares* (v. 148), existe una presión *relativamente elevada* (B y v. 152), regulada en función del diámetro del vaso *aferente* y del vaso que sale del glomérulo, el vaso *eferente* (A3,4). Las dos redes capilares rodean a los túbulos corticales (capilares *peritubulares*; A). Se encargan de irrigar a las células tubulares e intercambian sustancias con la luz (reabsorción, secreción; v. 154 y ss.).

La elevada **circulación renal** (= **FSR** = flujo sanguíneo renal) de unos 1,2 l/min (20-25% del gasto cardíaco) se utiliza principalmente para mantener la importante TFG (120 ml/min), de forma que la *diferencia arteria-venosa de O₂* (aprox. 15 ml/l de sangre) sea muy pequeña. El **consumo de O₂** (unos 18 ml/min) se emplea para el metabolismo oxidativo de la corteza renal (ácidos grasos, etc.), ya que se necesitan muchos ATP para los procesos de transporte activo. En la *médula* el metabolismo es predominantemente anaerobio (v. 72).

Un 90% del FSR se dirige hacia la corteza y el flujo por la corteza, la parte externa de la médula y la parte interna de la misma por g de tejido es 5,1,75 y 0,5 ml/min, respectivamente, por lo que hasta el valor más pequeño supera el flujo de la mayoría de los órganos (v. 213.A).

En el riñón se reconocen dos tipos de nefronas, y se distinguen mediante las dos redes capilares (A).

» Las denominadas **nefronas corticales**, cuyos túbulos son irrigados por la red de capilares peritubulares, tienen asas de Henle cortas. * De los vasos eferentes de las **nefronas yuxta-medulares** (en la unión corticomedular) surgen vasos *muy largos* (¡40 mm!), que llegan a la médula, los **vasos rectos**. Estos vasos acompañan a las largas asas de Henle de las nefronas yuxtamedulares hasta la punta de las papilas (v. 148). Los vasos rectos irrigan la médula y su *trayecto en forma de horquilla* resulta fundamental para la concentración de la orina (v. 164 y ss.).

Un *cambio en el reparto de sangre* entre los territorios vasculares de estos dos tipos de nefronas influye, por ejemplo, en la excreción de NaCl. Además, la TFG de las nefronas de tipo 2 puede aumentar gracias a ADH.

La autorregulación del **FSR** implica que el *i* flujo plasmático renal (**FPR**) y, por tanto, la TFG (incluso en riñones denervados) se modifica muy poco si se mantiene una presión arterial sistémica entre 80 y 180 mm Hg (C). Mediante mecanismos no muy bien conocidos se produce una adaptación automática a la presión existente, modificando la resistencia de las arterias interlobulillares y los vasos aferentes interconectados a nivel de los glomérulos corticales (B, C). Si la presión se redujera por debajo de 80 mm Hg, la circulación y la filtración disminuyen (C). El FSR y la TFG pueden regularse de forma *independiente*, ya que la resistencia del vaso aferente y eferente (conectados en serie) se puede modificar por separado (v. 152).

Se puede estimar el **FSR** midiendo el **flujo plasmático renal (FPR)**, normalmente **0,6 l/min** y después se mide el equilibrio en la sangre (*ecuación de Fick*) de una sustancia de prueba administrada mediante infusión y que se excreta por completo tras atravesar el riñón, como el p-aminohipurato (= **PAH**). El valor cantidad excretada/tiempo es igual a la cantidad de PAH/tiempo que llega al riñón por vía arterial menos la cantidad que lo abandona por vía venosa. Como

Cantidad excretada/tiempo =

Volumen/tiempo · concentración, [7.1]

se puede elaborar la siguiente ecuación en la que P_{PAH} = concentración arterial de PAH; P_{WPAH} = concentración de PAH en la sangre venosa renal; U_{PAH} = concentración de PAH en la orina; V_u = volumen minuto de orina

$$(FPR \cdot P_{PAH}) - (FPR \cdot P_{WPAH}) = V_u \cdot U_{PAH} \quad [7.2]$$

o $FPR = V_u \cdot U_{PAH} / (P_{PAH} - P_{WPAH})$ [7.3] El valor de P_{WPAH} sólo es un 10% de P_{PAH} y no se suele medir, sino que se asume que el aclaramiento de **PAH** (= $V_u \cdot U_{PAH} / P_{PAH}$, v. 152) se divide por 0,9, de forma que: **FPR** = $V_u \cdot U_{PAH} / (P_{PAH} \cdot 0,9)$ [7.4]

(para ello el valor de P_{PAH} no debe ser demasiado alto, ya que si no la secreción de PAH se satura y su aclaramiento será menor que **etj** FPR; v. 161, A).

El valor del FSR se calcula con ayuda del hematocrito (Htc; v. 88):

$$FSR = FPR / (1 - Htc) \quad [7.5]$$

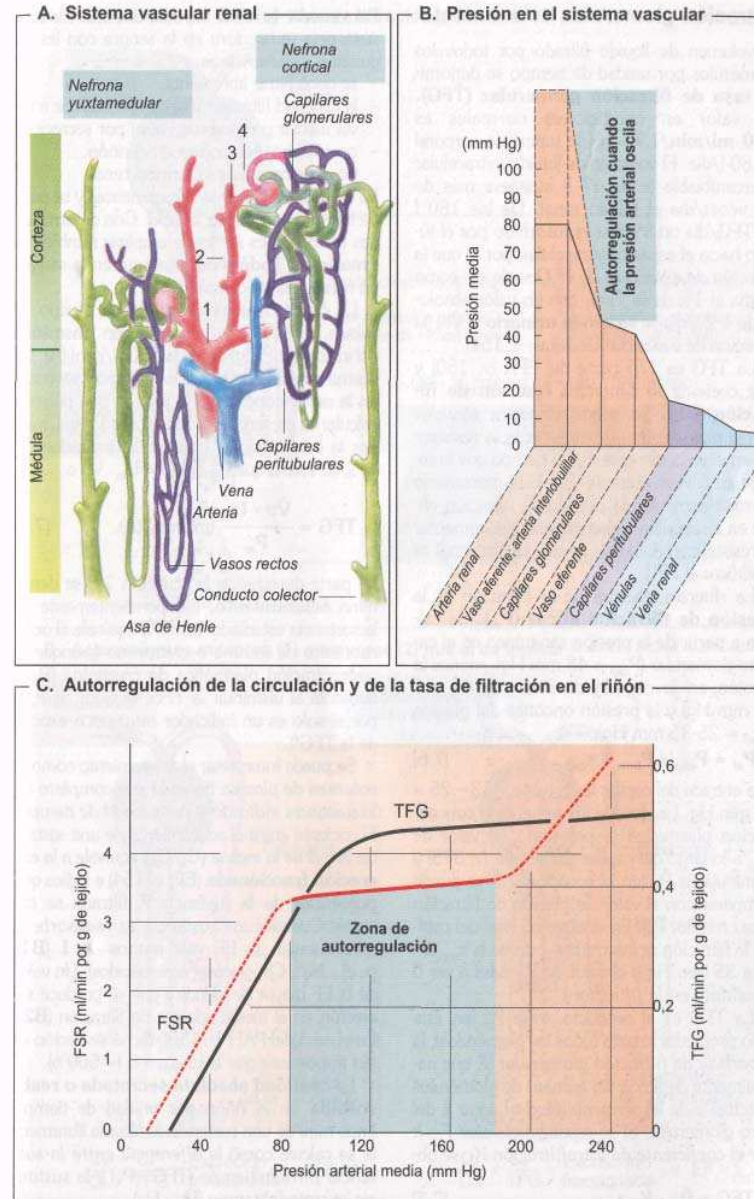


Tabla 7.2 Circulación renal

Filtración glomerular, aclaramiento

El volumen de líquido filtrado por todos los glomérulos por unidad de tiempo se denomina **tasa de filtración glomerular (TFG)**. Su valor en condiciones normales es **120 ml/min/1,73 m²** de superficie corporal o 180 l/día. El volumen de líquido extracelular intercambiable (unos 17 l) atraviesa más de 10 veces/día el túbulo renal. De los 180 l de TFG/día un 99% es reabsorbido por el túbulo hacia el espacio extracelular, por lo que la **fracción de excreción de H₂O** suele ser como media el 1% de la TFG, con un valor absoluto de 1-2 l/día (= **volumen urinario = Vu**) (la filtración de sustancias disueltas; v. 154).

La TFG es 1/5 parte del **FPR** (v. 150) y este cociente se denomina **fracción de filtración (FF)**. Se puede aumentar su valor con la **atriopeptina**, que aumenta la resistencia en el vaso eferente (RJ) al tiempo que la reduce en el vaso aferente (RJ). Este mecanismo permite aumentar la presión de filtración eficaz en los capilares glomerulares sin aumentar la resistencia global de la circulación renal ni modificar el FPR.

La «fuerza» tractora de la filtración es la presión de filtración **eficaz** (P_{ef}). Se calcula a partir de la presión sanguínea en el capilar glomerular ($P_{cap} = 48$ mm Hg), menos la presión en la cápsula de Bowman ($P_{bow} = 13$ mm Hg) y la presión oncótica del plasma ($J_{t_{cap}} = 25-35$ mm Hg).

$$P_{ef} = P_{cap} - P_{bow} - J_{t_{cap}} \quad [7.6]$$

A la entrada del capilar la P_{et} es 48 - 13 - 25 = 10 mm Hg. La elevada FF aumenta la concentración plasmática y, por tanto, el valor de $J_{t_{cap}}$ a lo largo del capilar glomerular (v. 378) y disminuye la P_{ef} (en la ecuación 7.7 se puede comparar con el valor de presión de filtración eficaz medio, P_{ef}). En el extremo final del capilar, la filtración se interrumpe porque la n_{cap} llega a 35 mm Hg y el valor de P_{ef} pasa a ser 0 (*equilibrio en la filtración*).

La TFG es el producto entre P_{ef} (en este caso promediado para todos los glomérulos), la **superficie de filtración glomerular** (F , que naturalmente depende del número de glomérulos intactos) y de la **permeabilidad al agua** k del filtro glomerular. Si se sustituye el valor $F \cdot k$ por el **coeficiente de ultrafiltración** K_f , se obtiene:

$$TFG = P_{ef} \cdot K_f \quad [7.7]$$

Para medir la TFG hay que disponer de una sustancia indicadora en la sangre con las siguientes características:

- se debe filtrar libremente,
- la cantidad filtrada no se debe modificar a nivel tubular por reabsorción ni por secreción,
- no se debe metabolizar en el riñón,
- no debe modificar la función renal.

La inulina reúne estas características y se puede infundir para medir la TFG. Con determinadas restricciones se puede emplear también la creatinina endógena (presente en la sangre en condiciones normales).

La cantidad de indicador filtrada/tiempo se calcula a partir de la concentración plasmática del indicador (P_{in} [g/l]) por la TFG [l/min] (A). La misma cantidad de indicador/tiempo aparecerá en la orina (condiciones 2 y 3), lo que permite calcular su presencia en orina como V_u (ml/min) por la concentración urinaria del indicador U_{in} [g/l], de forma que $U_{in} \cdot V_u = TFG \cdot P_{in}$ o

$$TFG = \frac{V_u \cdot U_{in}}{P_{in}} \text{ (ml/min) (A).} \quad [7.8]$$

La parte derecha de la ecuación 7.8 se denomina **aclaramiento**, independientemente de la sustancia estudiada. La TFG equivale al **aclaramiento de inulina o creatinina** (aunque la concentración plasmática de creatinina [PJ] aumenta al disminuir la TFG, el valor de P_{crea} por sí solo es un indicador muy poco exacto de la TFG!).

Se puede interpretar el aclaramiento como el **volumen de plasma liberado por completo de la sustancia indicadora por unidad de tiempo**. El cociente entre el aclaramiento de una sustancia X y el de la inulina (C_x/C_{in}) equivale a la **excreción fraccionada** (EF; v. 154) e indica qué porcentaje de la sustancia X filtrada se excreta. Cuando una sustancia se **reabsorbe** a nivel tubular, la EF vale menos de 1 (B1; p. ej., Na^+ , Cl^- , glucosa, aminoácidos). Un valor de la EF mayor de 1 indica que se produce secreción en el túbulo además de filtración (B2). En el caso del PAH (v. 150), dicha secreción es tan importante que la $EF_{PAH} = 5$ (= 500%).

La cantidad absoluta secretada o reabsorbida en el riñón por unidad de tiempo (mol/min) de una sustancia X filtrada libremente se calcula como la **diferencia entre la sustancia filtrada/tiempo** ($TFG \cdot P_x$) y la **sustancia excretada/tiempo** ($V_u \cdot U_x$).

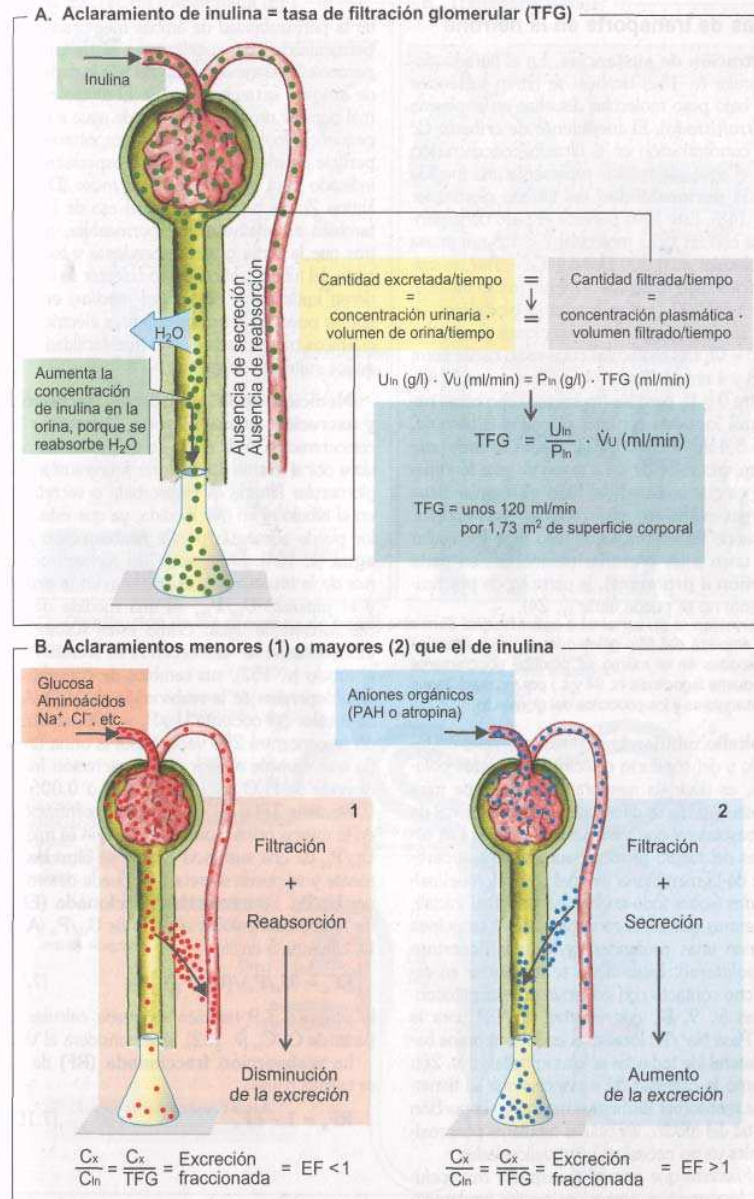


Tabla 7.3 TFG, aclaramiento

Vías de transporte en la nefrona

Filtración de sustancias. En el filtrado glomerular (v. 152) también se filtran sustancias de bajo peso molecular disueltas en el plasma (*ultrafiltrado*). El *coeficiente de cribado* C_c (= concentración en el filtrado/concentración en el agua plasmática) representa una medida de la permeabilidad del filtrado glomerular (v. 148). Este filtro permite el paso de sustancias con un radio molecular $r < 1,8$ nm (masa molecular < 10.000 Dalton) ($C_c = 1$). Las sustancias cuyo radio sea $> 4,4$ nm (masa molecular > 80.000 Dalton, como la globulina) no se suelen filtrar en condiciones normales ($C_c = 0$). Las moléculas cuyo radio oscile entre 1,8 y 4 nm se filtran sólo de forma parcial (C_c entre 0 y 1), pero los fragmentos con carga negativa lo hacen con más dificultad (*albumina*, $r = 3,4$ nm; $C_c = 0,0003$) que los neutros para el mismo valor de r . La razón de este fenómeno es que la pared del filtro glomerular tiene cargas negativas, que rechazan los aniones. Cuando las sustancias de bajo peso molecular se unen a las proteínas plasmáticas en parte (unión a proteínas), la parte ligada prácticamente no se puede filtrar (v. 24).

La *limpieza del filtro glomerular* de las sustancias atrapadas en el mismo se produce posiblemente mediante fagocitosis (v. 94 y s.) por los macrófagos mesangiales y los podocitos del glomérulo.

Epitelio tubular. Las células epiteliales del túbulo y del conducto colector son *células polares*, es decir, la membrana luminal que mira hacia la orina se diferencia a nivel funcional de la basolateral que mira hacia la sangre. Las células del túbulo proximal aumentan la superficie de la membrana luminal con microvellosidades (sobre todo en la zona proximal inicial), mientras que en la zona basolateral sanguínea tienen unas profundas hendiduras (*laberinto basolateral*). Este último se encuentra en estrecho contacto con las innumerables mitocondrias (v. 9, B), que aportan el ATP para la ATPasa Na^+/K^+ localizada en la membrana basolateral (de todas las células epiteliales) (v. 26). Como la cantidad de sustancias que se tienen que reabsorber disminuye mucho en la porción distal del túbulo, las células tubulares posproximales ya no necesitan microvellosidades.

Mientras que para el *transporte transcelular* (reabsorción, secreción) resulta fundamen-

tal la permeabilidad de ambas membranas, la permeabilidad del epitelio para el *transporte paracelular* viene determinada por la densidad de uniones estrechas (v. 18). El túbulo proximal permite un goteo relativo de agua e iones pequeños, lo que, junto con su importante superficie de membrana, lo hace especialmente indicado para el *transporte en masa* (D, columna 2). La parte delgada del asa de Henle también es relativamente «permeable», mientras que la rama gruesa ascendente y todo el resto del túbulo y el conducto colector se consideran epitelios de «densidad media», en los que se pueden generar gradientes eléctricos y químicos transepiteliales con más facilidad que en los epitelios «permeables».

Medición de la reabsorción/secreción y excreción de una sustancia. Determinar la concentración en la orina de una sustancia no sirve por sí misma para valorar si una sustancia glomerular filtrada es reabsorbida o secretada en el túbulo ni en qué medida, ya que este valor puede aumentar por la reabsorción de agua (v. 164). El cociente de concentraciones de la inulina (o la creatinina) en la orina y el plasma, U_{in}/P_{in} , es una medida de la reabsorción de agua. Como estas sustancias indicadoras ni se reabsorben ni se secretan en el túbulo (v. 152), sus cambios de concentración dependen de la reabsorción de H_2O (A). Si el valor del cociente $U_{in}/P_{in} = 200$, el filtrado se concentra 200 veces hasta la orina final (lo que equivale a decir que la excreción fraccionada de H_2O [F_{H_2O}] es $1/200$ o $0,005$ o $0,5\%$ de la TFG). Si se mide la concentración en la misma orina y plasma en la que se midió U_{in}/P_{in} de una sustancia X (que se filtre libremente y se pueda secretar), se puede determinar U_X/P_X . La excreción fraccionada (EF) de X se puede calcular a partir de U_{in}/P_{in} (A y D, columna 5 en %):

$$EF_X = (IyP_X / fV P_X) \quad [7.9]$$

la ecuación 7.9 también se puede calcular a partir de CyC_{in} [v. 152], si se considera el Vu.

La reabsorción fraccionada (RF) de X se calcula como:

$$RF_X = 1 - EF_X \quad [7.10]$$

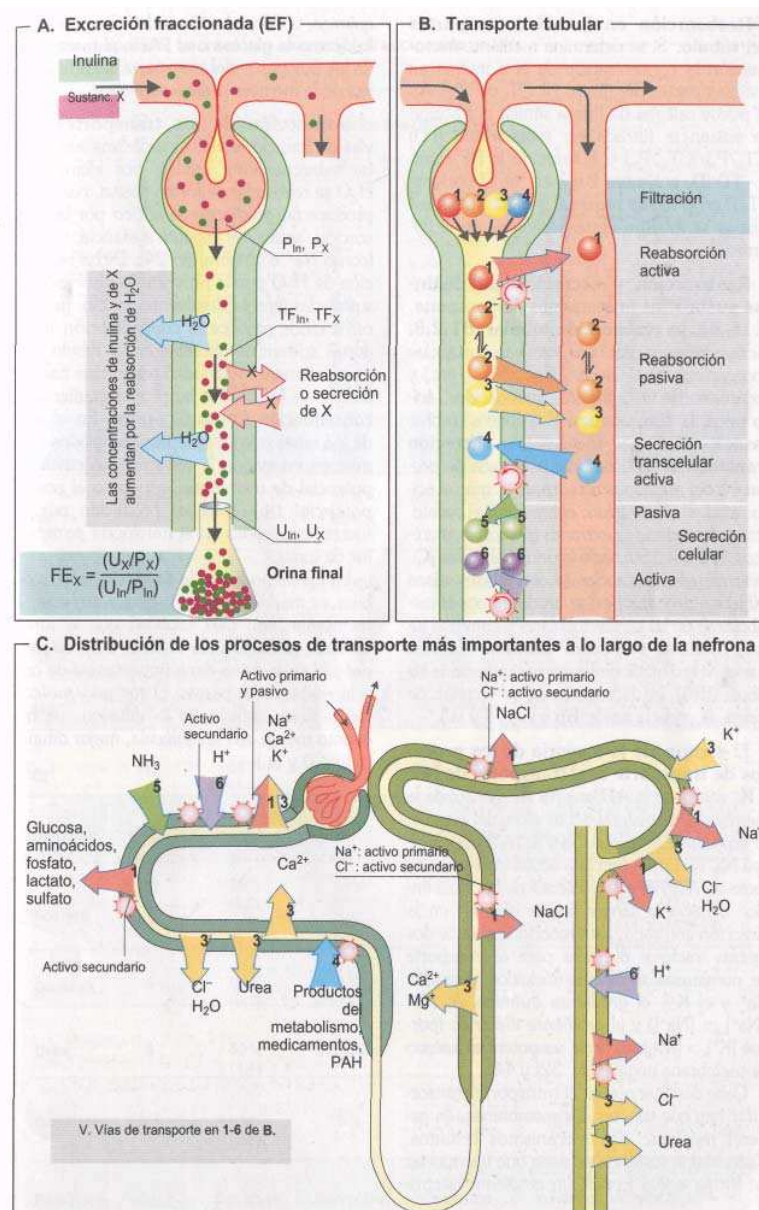


Tabla 7.4 Vías de transporte en la nefrona I

Reabsorción en las distintas partes del túbulo. Si se determina mediante micro-punción la concentración de X e inulina en distintas partes del túbulo (= CT_x o CT_{in} ; A), se puede calcular de forma similar la fracción de sustancia filtrada no reabsorbida (FD) (CT_x/P_x)/(CT_{in}/P_{in}) y el valor de la RF como 1 - FD (D, columnas 2 y 3 en %). El cociente CT/P en el túbulo proximal para distintas sustancias se muestra entre paréntesis en la columna 2.

Reabsorción y secreción de distintas sustancias (mecanismos de transporte, v. 16-30). La reabsorción tubular (Bl.2,3) incluye además de H_2O muchas sustancias anorgánicas (Na^+ , Ch , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , etc.) y orgánicas (HCO_3^- , glucosa, aminoácidos, ácido úrico, lactato, vitamina C, péptidos, proteínas, etc.) (C, D y v. 158 y ss.). La secreción transtubular (B4) permite la entrada de productos del metabolismo corporal, como el ácido úrico, el glucurónido, el hipurato, el sulfato, etc., y de sustancias extrañas (penicilina, diuréticos, PAH; v. 150) hacia la orina del túbulo (C). Determinadas sustancias (p. ej., el amoníaco [NH_3] e hidrogeniones) se producen por el metabolismo de las células tubulares y entran al túbulo mediante secreción tubular. Mientras que el NH_3 difunde de forma pasiva hacia la luz tubular (B5), los hidrogeniones se secretan de forma secundaria activa (B6 y v. 174 y ss.).

El «motor» de la mayoría de los procesos de transporte es el transporte de Na^+ y K^+ mediante la ATPasa Na^+K^+ (v. 26) de la membrana basolateral del túbulo y del conducto colector. La bomba Na^+K^+ ATPasa bombea Na^+ de forma primaria activa (con gasto directo de ATP) desde el interior de la célula (índice i) hacia la sangre (índice a) y K^+ en la dirección contraria. Esta reacción produce dos fuerzas tractoras decisivas para el transporte de numerosas sustancias (incluidos el propio Na^+ y el K^+), el *gradiente químico de Na^+* ($[Na^+]_i > [Na^+]_a$), el *gradiente eléctrico* (porque $[K^+]_i > [K^+]_a$), es decir, un potencial interno de membrana negativo (v. 32f y 44).

Cabe destacar que en el transporte transecelular hay que superar dos membranas, en general mediante dos mecanismos distintos. Cuando una sustancia se tiene que transportar de forma activa (contra un gradiente electro-

químico; v. 26 y s.) a través de la barrera epitelial (como la glucosa o el PAH), al menos uno de los dos pasos del transporte seriado a través de la membrana debe ser activo.

Interacción de los transportes. Las vías de transporte activas y pasivas suelen estar estrechamente unidas; por ejemplo, el H_2O se reabsorbe de forma pasiva, cuando se produce un *gradiente osmótico* por la reabsorción activa de alguna sustancia disuelta (como Na^+ o glucosa) (v. 24). Dicha reabsorción de H_2O puede provocar la disolución de sustancias (*efecto disolvente*; v. 24), pero en otros casos produce la concentración de algunas sustancias disueltas en el túbulo, que, posteriormente se pueden reabsorber hacia la sangre en función de su propio gradiente de concentración (como Ch , urea). En el caso de los iones o los transportes acoplados a los mismos interviene la influencia eléctrica del potencial de membrana, así como el posible *potencial transepitelial* producido por las fuerzas implicadas en el transporte *paracelular* de iones.

La forma no ionizada de los electrolitos débiles es más liposoluble y puede atravesar la membrana con más facilidad que la forma ionizada (difusión no iónica; B2). El valor del *pH* de la orina tiene importancia de cara a la reabsorción pasiva. El tamaño *molecular* también influye en la difusión, ya que cuanto menor sea la molécula, mejor difundirá (v. 20 y ss.).

D. Reabsorción, secreción y excreción fraccionada

Sustancia	Concentración en el agua plasmática (P) [mmol/l]	Reabsorción fraccionada (RF) [%]			Excreción fraccionada (EF) [% de la cantidad filtrada]	Influencias ↑ Aumenta la EF ↓ Disminuye la EF
		% en el túbulo proximal (CT/valor de P)	% en el asa de Henle (CT/valor de P)	% total		
H_2O	---	65 %	10 %	93 %-99,5 %	0,5 %-7 %	ADH: ↓
Na^+	153	65 % (1,0)	25 % (0,4)	95 %-99,5 %	0,5 %-5 %	Aldosterona: ↓ ADH: ↓ PAN: ↑
K^+	4,6	65 % (1,0)	10 %-20 %	y según la secreción	2 %-150 %	Aldosterona: ↑
Ca^{2+}	libre: 1,6	60 % (1,1)	30 %	95 %-99 %	1 %-5 %	PTH: ↓ Acidosis: ↑
Mg^{2+}	libre: 0,6	15 % (2,5)	aprox. 70 %	80 %-95 %	5 %-20 %	Aumenta P: ↑
Cl^-	112	55 % (1,3)	aprox. 20 %	95 %-99,5 %	0,5 %-5 %	---
HCO_3^-	24	93 % (0,2)	---	98 %-99 %	1 %-2 %	Alcalosis: ↑
Fosfato	2,2	65 % (1,0)	15 %	80 %-97 %	3 %-20 %	P aumenta: ↑ PTH: ↑ Ca^{2+} disminuye: ↓ Acidosis: ↑
Glucosa	5	96 % (0,1)	4 %	= 100 %	= 0 %	P sube mucho: ↑
Urea	5	50 % (1,4)	Secreción	aprox. 60 %	aprox. 40 %	Diuresis: ↑
Creatinina	0,1	0 % (2,9)	0 %	0 %	100 %	---
PAH (l.v.)	C_{Test}	Secreción	Secreción	Secreción	= 500 %	P sube mucho: ↓

Tabla 7.5 Vías de transporte en la nefrona II

Reabsorción de sustancias orgánicas

La cantidad filtrada/tiempo («carga») de una sustancia plasmática se calcula multiplicando la TFG por la concentración plasmática de la misma. Dado el elevado valor de la TFG (unos 180 l/día), en la orina primaria existen enormes cantidades de sustancias, por ejemplo 160 g de D-glucosa. El sistema de reabsorción de la nefrona tiene la misión de evitar que se excreten sustancias importantes para el organismo. La excreción fraccionada (EF; v. 154) de la **D-glucosa** es muy pequeña (EF $\gg$ 0,4%). Esta reabsorción prácticamente al 100% se produce mediante un transporte activo secundario (*simparte Na⁺-glucosa*) en la superficie luminal de la membrana celular (B y v. 29, B1), sobre todo en el túbulo proximal (95%). Cuando la concentración de glucosa en el plasma (normal 5 mmol/l) supera 10-15 mmol/l (como en la *diabetes mellitus*), se produce un incremento en la concentración de glucosa en la orina: *glucosuria* (A). Este aumento puede saturar la capacidad de reabsorción de glucosa, controlada por la cinética de Michaelis-Menten (v. 28). Además de esta *glucosuria prerrenal*, existen formas *renales* de la misma por un defecto en el transportador de glucosa tubular.

El responsable de la reabsorción de glucosa es un transportador de baja afinidad de la membrana luminal del tubo contorneado (transportador sodio-glucosa de tipo 2, TSGT2) y otro de alta afinidad en la parte recta (TSGT1). Ambos sistemas cotransportan glucosa y Na⁺, el primero en una proporción 1:1 y el segundo 1:2. La energía para esta entrada activa secundaria de glucosa se obtiene del gradiente electroquímico de Na⁺ producido en la célula, que es doble en el caso del TSGT1 porque transporta el doble de Na⁺. La glucosa acumulada en la célula la abandona por el lado de la sangre de forma pasiva mediante un sistema un/porte (TGLU2 = transportador de glucosa de tipo 2), lo que se denomina *difusión facilitada* (v. 22). La galactosa emplea en ocasiones el transportador TSGT2, mientras que la fructosa sólo es captada por las células tubulares de forma pasiva (TGLU5).

De los más de 25 aminoácidos (AA) del plasma se filtran unos 70 g/día. La mayoría de los L-AA se reabsorben de forma parecida a la D-glucosa, por un mecanismo secundario activo con entrada acoplada al Na⁺ en el túbulo proximal (B y v. 29, B3). Los 7 transportadores de AA distintos en el túbulo proximal se distinguen en su especificidad. Cada transportador y AA muestra una J_{máx} y K_M distintas (v. 28), lo que

modifica su saturabilidad y la velocidad de reabsorción. La EF de la mayoría de los AA es 1% (0,1% para la L-valina y 6% para la L-histidina).

El aumento de excreción de AA (hiperaminoaciduria) puede ser de causa *prerrenal* por aumento de la concentración plasmática (saturación de la reabsorción, igual que en la tabla A) o *renal* por un defecto en el transporte, que puede ser específico (*cistinuria*) o inespecífico (*síndrome de Fanconi*).

Otras sustancias (lactato, sulfato, fosfato, dicarboxilato) también se reabsorben en el túbulo proximal de forma activa secundaria por simparte con Na⁺, mientras que la urea difunde de forma pasiva (v. 166). El ácido úrico y el oxalato se reabsorben y secretan al tiempo (v. 160), pero en el primer caso predomina la reabsorción (EF = 0,1) y en el segundo la secreción (EF > 1). Si aumentara su concentración en la orina, se produciría su precipitación por su baja solubilidad (riesgo de *cálculos*), igual que sucede con la *cistina* en la *cistinuria*.

Los oligopéptidos (glutión, angiotensina II) son degradados con tanta rapidez por las peptidasas luminales activas de las microvellosidades (γ -glutamyltransferasa, aminopeptidasas, endopeptidasas), que se pueden reabsorber en forma de AA libres (C1). Los dipéptidos, que no se pueden hidrolizar a nivel luminal (como la carnosina), se pueden reabsorber como moléculas intactas mediante un transportador simparte (PepT2), cuya fuerza procede del gradiente de H⁺ dirigido hacia el interior de la célula (v. 174) (simparte de H⁺ activo «terciario»; v. 29, B5). Estos dipéptidos se hidrolizan por primera vez en el interior de la célula (C2). Este transportador PepT2 también lo utilizan algunos medicamentos y toxinas.

Proteínas. A pesar del bajo coeficiente de cribado de la *albúmina* (0,0003; v. 154), la elevada concentración plasmática de 45 g/l determina que en la orina primaria haya unos 2.400 mg/d (180 l/d $\cdot$ 45 g/l $\cdot$ 0,0003), que se reducen a 2-35 mg/d en la orina final (EF $\sim$ 1%). La albúmina, la lisozima y la U₁ y p₂-microglobulina se reabsorben en el túbulo proximal mediante endocitosis mediada por receptor (v. 28) y «digeridas» por los lisosomas (D). Esta reabsorción está saturada en condiciones normales, de forma que un aumento de la concentración de proteínas plasmáticas o un aumento del coeficiente de cribado (como en el síndrome nefrótico) provoca proteinuria.

El 25-OH-colecalciferol unido en el plasma y el filtrado glomerular a la DBP (proteína ligadora de vitamina D) también es reabsorbido con la proteína por endocitosis mediada por receptor (v. 292).

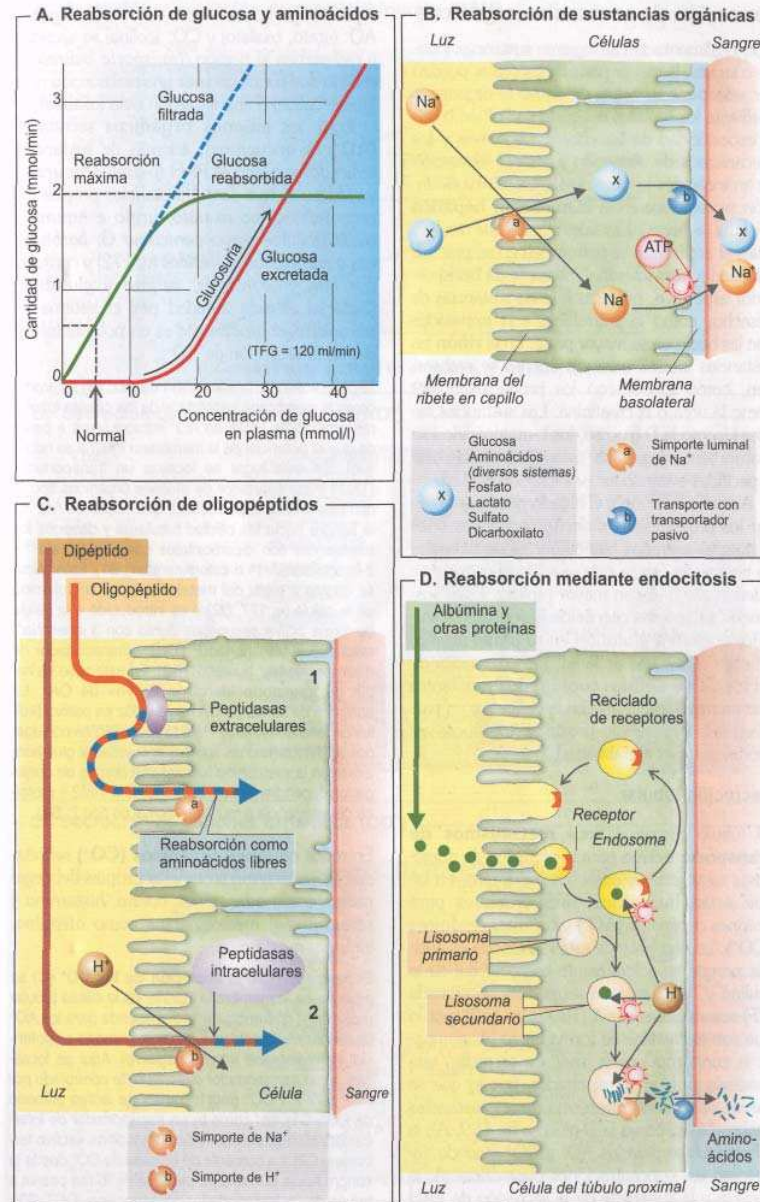


Tabla 7.6 Reabsorción de sustancias orgánicas

Excreción de sustancias orgánicas

Con la alimentación se ingieren sustancias inútiles o lesivas, la mayor parte de las cuales pueden ser seleccionadas antes de entrar al organismo mediante los sentidos del gusto y el olfato o por la especificidad de las enzimas digestivas y los mecanismos de absorción intestinal (absorción de aminoácidos L, pero no D). La misma distinción se establece en la eliminación hepática ($\Rightarrow$ *bilis* $\Rightarrow$ heces). Las sales biliares que resultan útiles al organismo se reabsorben en su práctica totalidad a nivel intestinal mediante un transportador específico, mientras que las sustancias de desecho, como la bilirrubina, son excretadas con las heces en su mayor parte. En el riñón las sustancias inútiles o lesivas apenas se reabsorben, como sucede con los productos finales como la urea o la creatinina. Las sustancias valiosas (como la D-glucosa, los L-aminoácidos) se reabsorben a través de sistemas de transporte específicos evitando así su excreción (v. 158).

Además, el riñón y el hígado pueden modificar los productos de desecho corporales o las sustancias extrañas (xenobióticas) de naturaleza tóxica, de forma que se «detoxifiquen» y se puedan eliminar con mayor rapidez. Estas sustancias se acoplan con ácido glicurónico, *sulfato*, *acetato* o *glutión* en su forma no modificada o después de la adición enzimática de OH^- o COOH^- . Estos conjugados resultantes son secretados en parte en la vesícula y en parte en la luz del túbulo proximal (tras sucesivas modificaciones metabólicas).

Secreción tubular

El túbulo proximal tiene mecanismos de transporte activo para la secreción de numerosas sustancias de desechos y extrañas, en los que están implicados transportadores para aniones orgánicos (AO^-) y cationes orgánicos (CO^+). La secreción de estas sustancias es posible porque su aclaramiento respecto del de la inulina y, por tanto, su excreción fraccionada (EF) son mayores que 1 (100%) (v. 152), por lo que son excretadas de forma eficaz (A, compare la curva roja con la azul). La secreción está mediada por un transportador, por lo que se puede saturar. A diferencia de las sustancias reabsorbidas, como la D-glucosa (v. 159, A), la EF se reduce para los AO^- y CO^+ , cuando aumentan sus concentraciones plasmáticas (A; la meseta y la superficie de la secreción de PAH

representan la excreción de PAH). Algunos AO^- (urato, oxalato) y CO^+ (colina) se secretan i y reabsorben al tiempo (*transporte bidireccional*), lo que puede generar una reabsorción neta (urato, colina) o una secreción neta (oxalato).

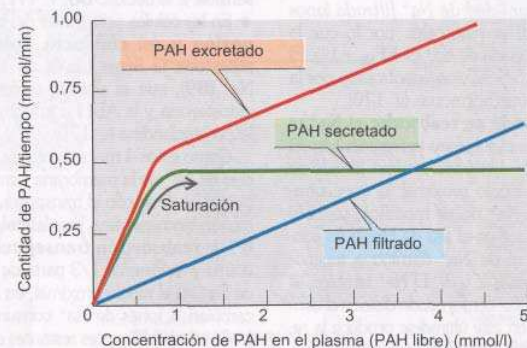
Entre los aniones orgánicos secretados (AO^-) se encuentran, además de sustancias indicadoras como el PAH (p-aminohipurato; v. 150) y el rojo *fenol*, sustancias propias del organismo como *oxalato*, *urato* e *hipurato*, medicamentos como penicilina G, barbitúricos y numerosos diuréticos (v. 172) y conjugados con glicuronato, *sulfato* y *glutión*. Dada su elevada afinidad por el sistema de transporte, el *probenecid* es un potente inhibidor de la secreción de AO^- .

El paso activo de la secreción de AO^- (B) se produce en la membrana basolateral de las células tubulares proximales (ricas en AO^- intracelulares a pesar de que el potencial de la membrana interna es negativo). En este lugar se localiza un transportador (TA01 = transportador de aniones orgánicos tipo 1) con una amplia especificidad, que capta los AO^- de la sangre hacia las células tubulares y después los intercambia con dicarboxilatos como succinato $^{2-}$ y 2-oxoglutarato $^{2-}$ (= α -cetoglutarato $^{2-}$; B1). Este último se origina a partir del metabolismo de la glutamina en la célula (v. 177, D2) o es introducido a la célula de forma activa secundaria (junto con 3 iones Na^+) mediante el transportador TDNaH (transportador de dicarboxilato Na^+ humano) (B2). En este caso se habla de transporte «terciario activo» de OA^- . La corriente de salida de OA^- hacia la luz es pasiva («difusión facilitada») (B3). Para la secreción de conjugados anfífilos (toxinas lipófilas acopladas al glutatión) existe en la membrana luminal una bomba de conjugados dependiente de ATP adicional (PRM2 = proteína de resistencia a múltiples fármacos tipo 2; B4).

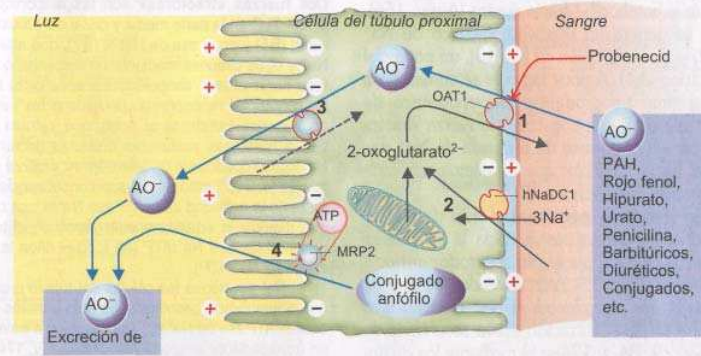
Entre los cationes orgánicos (CO^+) secretados se encuentran sustancias propias del organismo, como *adrenalina*, *colina*, *histamina* y *seroionina* y medicamentos como *atropina*, *cinina* y *morfina*.

El paso activo de la secreción de los CO^+ (C) se produce en la membrana luminal de la célula tubular proximal, a diferencia de lo que sucede para los AO^- (aumento de densidad luminal superando el potencial de membrana interno negativo). Aquí se localizan: a) un transportador directamente controlado por ATP para los CO^+ (mdr1; transporte activo primario de CO^+ , C1), así como b) un transportador de intercambio HYCO^+ poliespecífico (transporte «activo terciario», C2). La corriente de entrada de CO^+ desde la sangre hacia la célula se produce de forma pasiva a través de un transportador poliespecífico (OCT; C3).

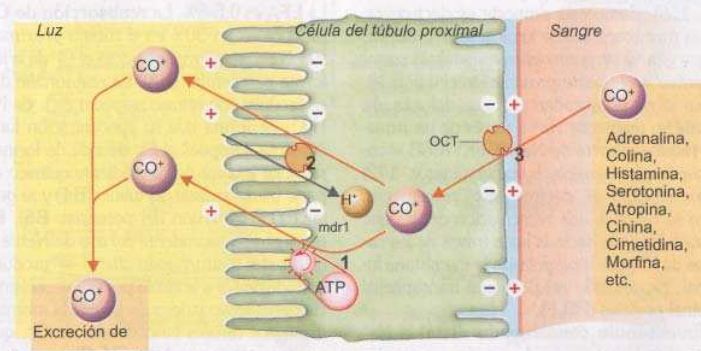
A. Secreción y excreción de p-aminohipurato (PAH)



B. Secreción de aniones orgánicos (AO^-)



C. Secreción de cationes orgánicos (CO^+)



Reabsorción de Na^+ y Cl^-

Un 99% de la cantidad de Na^+ filtrada (unos 27.000 mmol/d) se reabsorbe, por lo que la excreción fraccionada de Na^+ es $\text{EF}_{\text{Na}} = 1\%$. El valor de EF_{Na} (0,5-5 %) viene controlado por la aldosterona y otras hormonas (v. 170).

Los sitios dónde se reabsorbe el Na^+ se localizan en todo el túbulo y en segmentos del conducto colector. Un 65% del Na^+ filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal (la concentración luminal de Na^+ no se modifica; v. 166) y otro 25% lo hace en el asa de Henle (la concentración luminal de Na^+ disminuye mucho; v. 157. D; columnas 2 y 3). El Na^+ también se reabsorbe en el tubo contorneado distal y el conducto colector y en este último se produce la regulación hormonal fina de la excreción de Na^+ .

Mecanismos de la reabsorción de Na^+ . La bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ extrae Na^+ de la célula y bombea K^+ hacia dentro (A y v. 156). Así se genera un gradiente químico de Na^+ (A2) y, por la difusión de K^+ (A3), un potencial eléctrico (A4). Ambos factores se suman para determinar un *gradiente electroquímico de Na^+ elevado*, que constituye la fuerza «tractora» para la corriente de entrada de Na^+ *pasiva* hacia la célula, que es distinta en cada segmento de la nefrona (B). » En el túbulo proximal el flujo de Na^+ se produce de forma pasiva hacia la luz tubular desde la célula a) por el *transportador antiporte Na^+/H^+* (INH 3 = intercambiador Na^+/H^+ de tipo 3), que intercambia el Na^+ electroneutro contra H^+ (B1, secreción activa secundaria de H^+ : v. 29, B4, y 174) y b) mediante los distintos *simparles* de Na^+ para la reabsorción activa secundaria de glucosa y otros sustratos (B2 y v. 158). Como este simporle es electrogénico, la membrana celular luminal se despolariza, lo que genera un potencial transepitelial luminal *negativo en la parte proximal inicial* (PTLN).

* En la rama ascendente gruesa del asa de Henle se reabsorbe Na^+ a través de un transportador *simporle de $\text{Na}^+-2\text{Cl}^-/\text{K}^+$* (CSB = cotransportador sensible a bumetanida; v. 172) (B6). El CSB es electroneutro inicialmente, pero se produce una recirculación del K^+ que entra a la célula hacia la luz a través de los canales de K^+ , que hiperpolariza la membrana luminal, provocando un potencial transepitelial luminal *positivo* (PTLP).

• En el túbulo contorneado distal el Na^+ se reabsorbe a través de un *transportador*

simporle de Na^+-Cr (CST = cotransportador sensible a la tiacida; B8; v. 172). * En las células principales del túbulo de conexión y del conducto colector el Na^+ abandona la luz a través de los canales de Na^+ (B9), que se pueden activar mediante la aldosterona y la ADH e inhibir por el PNA y la prostaglandina (v. 170).

Como estos 4 mecanismos de transporte pasivo de Na^+ de la membrana luminal están acoplados en serie con el transporte activo del mismo en la membrana basolateral (ATPasa Na^+-K^+), la reabsorción transepitelial de Na^+ es acfua y representa 1/3 parte de la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal, en la que se intercambian 3 iones de Na^+ consumiendo 1 ATH (v. 26). Las 2/3 partes restantes de la absorción de Na^+ en el túbulo *proximal* se producen de forma pasiva y, por tanto, *paracelular*.

Dos *fuerzas «tractoras»* son las responsables: a) el PTLN en la parte media y distal del túbulo proximal (B5) y en el asa de Henle (B7), que atraen el Na^+ y otros cationes mediante un mecanismo eléctrico hacia el lado sanguíneo del epitelio; b) todas las sustancias reabsorbidas (incluido el Na^+) atraen por razones osmóticas al agua, que «atrae» a su vez a todas las sustancias disueltas (incluido el Na^+), cuyo coeficiente de reflexión <1: «*fuerza disolvente*» (m. 24). Como a) y b) son consecuencia indirecta de la actividad de la ATPasa Na^+/K^+ , se consigue mejorar el *equilibrio energético* en el túbulo proximal hasta 9 NaVATP (en todo el riñón la relación es 5 NaVATP).

El Na^+ abandona las células del túbulo proximal por la membrana basolateral no sólo a través de la bomba ATPasa de Na^+/K^+ , sino también a través de un *transportador simporle $\text{Na}^+-3\text{HCO}_3^-$* (v. 174). En este caso se extrae Na^+ de la célula de forma «activa terciaria».

La EF_{Cl} es 0,5-5%. La reabsorción de Cl^- se produce en un 50% en el *túbulo proximal*. El PTLN *proximal inicial* extrae el Cl^- de la luz de forma *paracelular* (B3). La reabsorción de Cl^- se produce con retraso respecto de la de Na^+ y H_2O , de forma que su concentración luminal aumenta. Después el Cl^- difunde de forma paracelular a favor de su gradiente químico en la parte media y distal del túbulo (B4) y se genera un PTLP (inversión del potencial, B5). En la parte gruesa ascendente del asa de Henle y en el *túbulo contorneado distal* se produce la entrada de Cl^- a la célula por un mecanismo secundario activo y después sale de la misma mediante los canales basolaterales de Cl^- , que se pueden activar con ADH (B6,8).

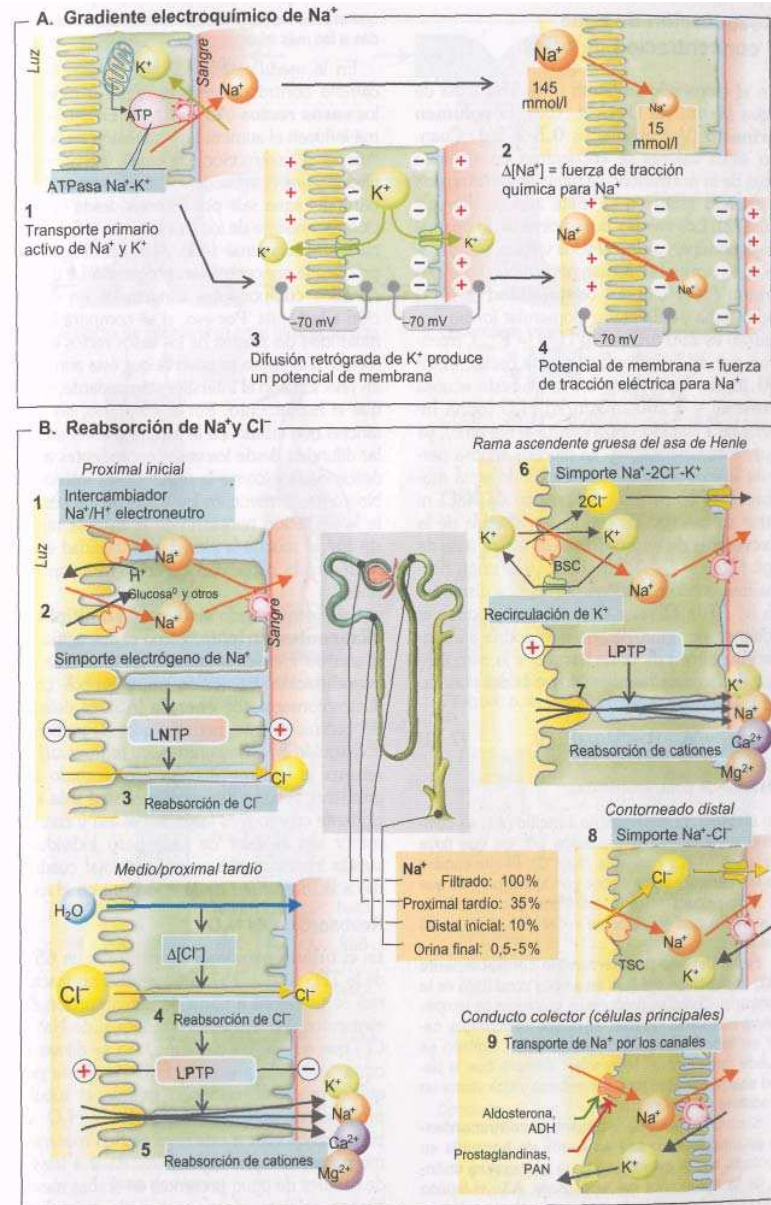


Tabla 7.8 Reabsorción de Na^+ y Cl^-

Reabsorción de agua y concentración de orina

En el glomérulo se filtran unos 180 l/día de agua plasmática (TFG; v. 152). El **volumen urinario** (V_u) normal es **0,5-2 l/d**. Cuando estos valores se encuentran en el límite bajo de la normalidad se habla de **antidiuresis** y cuando están en el límite alto de **diuresis** (v. 172). Los valores por encima de lo normal se denominan **poliuria** y los valores por debajo de lo normal se llaman **oliguria** (<0,5 l/d) o **anuria** (<0,1 l/d). La **osmolalidad** (v. 377) del plasma y del filtrado glomerular (Orina primaria) es 290 mOsm/kg H_2O ($= P_{osJ}$), mientras que en la orina final puede oscilar entre 50 (orina hipotónica en la diuresis acuosa extrema) y 1.200 mOsm/kg H_2O (orina hipertónica cuando se concentra al máximo), ya que se recupera agua. La diuresis acuosa permite la excreción de cantidades de agua mayores, sin aumentar la excreción de NaCl ni otras sustancias. En este caso se habla de la excreción de «**agua libre**» (aclaramiento de agua libre = C_{H_2O}), que permite al riñón normalizar una osmolalidad plasmática disminuida (v. 170). El valor de C_{H_2O} corresponde al volumen de orina/tiempo que podría aumentar el volumen de orina hasta que la osmolalidad de la orina fuera igual que la del plasma. Se calcula:

$$C_{H_2O} = V_u \cdot (1 - [U_{osm}/P_{osm}]) \quad [7.11]$$

Sistema de contracorriente

Un **sistema de intercambio sencillo** (A1) se compone de 2 conductos paralelos por los que fluye agua fría (0 °C) y caliente (100 °C). El intercambio de temperatura entre ambos conductos permite que la temperatura en sus extremos sea 50 °C, lo que indica que el gradiente inicial de 100 °C se ha reducido.

En el **sistema de intercambio contracorriente** (A2) la dirección del flujo en ambos conductos es la contraria. Como se produce un gradiente de temperatura en toda la longitud, se puede intercambiar calor en todo el tubo. En lugar de calor, también se puede intercambiar **sustancias**, siempre que la pared sea permeable para las mismas y que exista un gradiente de concentración.

Si en un sistema de intercambio contracorriente se introduce un asa en forma de horquilla en contacto con el exterior, con una temperatura distinta de la del interior del tubo (hielo, A3), el líquido que sale del asa estará más frío que el que entra, ya

que el calor se desplaza desde las zonas más cálidas a las más frías.

En la **médula renal** se produce un intercambio **contracorriente de agua** a nivel de los **vasos rectos** (A6 y v. 150). En este sistema influyen el aumento de la tensión en la médula renal en dirección a la papila y la permeabilidad para el agua de los vasos rectos. Unai parte del agua sale por osmosis desde la porción ascendente de los vasos rectos y fluye hacia la «**médula renal**» (A4). Al atraer al agua, se produce la concentración progresiva de determinados componentes sanguíneos en dirección a la papila. Por eso, si se compara la **osmolalidad** del plasma de los vasos rectos en dirección a la papila se observa que ésta aumenta en relación con el intersticio circundante, igual que el hematócrito. Por el contrario, las sustancias que entran en la sangre a nivel medular difunden desde los vasos ascendentes a los descendentes (como la urea; C). El intercambio contracorriente en los vasos rectos permite la irrigación necesaria de la médula renal, sin alterar mucho la elevada osmolalidad en la misma ni la capacidad de concentración del riñón.

En el denominado sistema de multiplicación contracorriente, como el que actúa en el **asa de Henle**, se genera un gradiente de concentración mantenido entre ambos conductos consumiendo energía (A5). El sistema de contracorriente permite que el gradiente conseguido en cada punto (paso *individual*) se refuerce a lo largo del asa *produciendo un gradiente mayor*. Este gradiente será más importante cuanto más larga sea el asa y cuanto mayor sea el valor de cada paso individual, siendo inversamente proporcional (al cuadrado) a la **intensidad de la corriente** en el asa.

Reabsorción de H_2O

En el túbulo proximal se reabsorbe un 65% de la TFG (B y v. 157, D). Las «**fuerzas tractoras**» se producen a partir de la reabsorción de elementos con actividad osmótica y de Na^+ y Cl^- , que sucede en el mismo. Así se diluye la orina del túbulo, ya que el H_2O sigue este pequeño gradiente osmótico porque el túbulo proximal es permeable (v. 154). El H_2O se puede reabsorber a este nivel por un mecanismo paracelular y también transcelular a través de cana/es de agua presentes en ambas membranas celulares (acuaporina de tipo 1 =

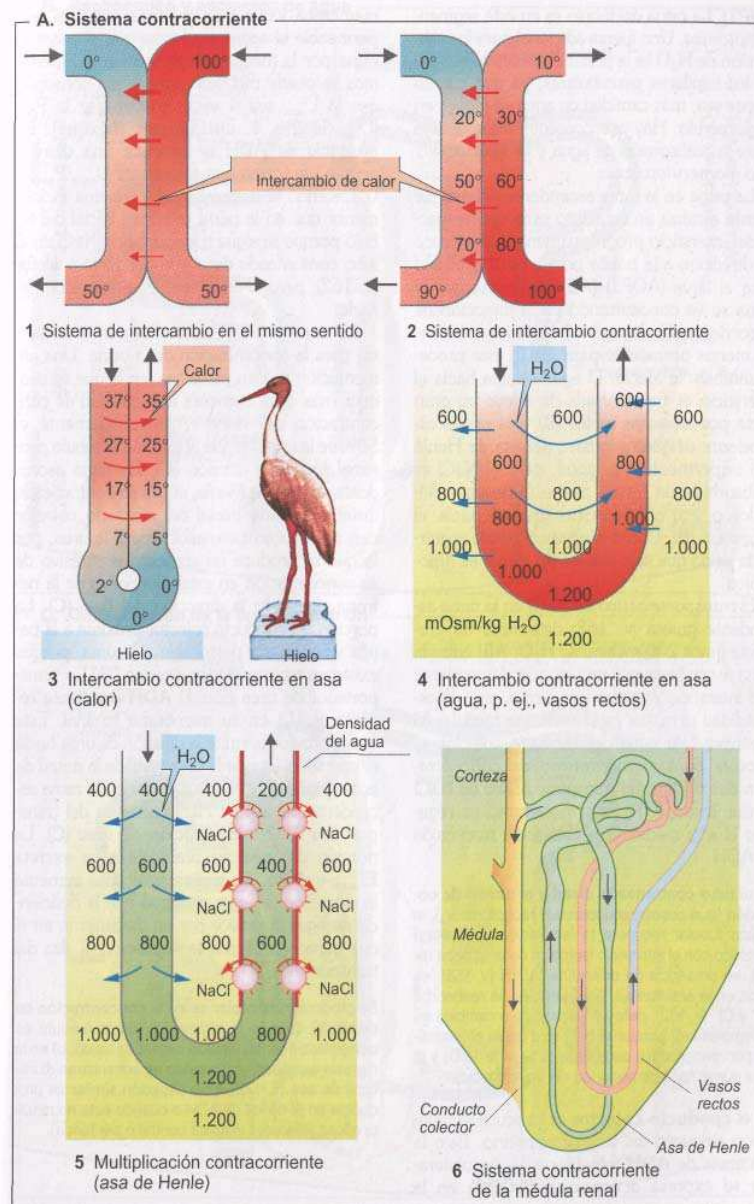


Tabla 7.9 Concentración de urea I

AQPIj. La orina del túbulo es en este segmento isotónica. Una fuerza adicional para la reabsorción de H_2O es la presión oncótica (v. 378) en los capilares peritubulares, ya que cuanto mayor sea, más cantidad de agua se filtrará en el glomérulo. Hay que conseguir un equilibrio entre la reabsorción de agua y la TFG: *equilibrio glomerulotubular*.

La orina en la rama ascendente del **asa de Henle** alcanza un equilibrio osmótico respecto del intersticio progresivamente hipertónico en dirección a la papila por su permeabilidad para el agua (AQPI) (A5), de forma que la orina se va concentrando en la dirección de la corriente. En la rama delgada descendente, menos permeable para NaCl, este proceso también le afecta. El agua atraída hacia el intersticio es transportada de nuevo en gran parte por los vasos rectos (B). Las ramas ascendente delgada y gruesa del asa de Henle son *impermeables al agua*, pero el NaCl es reabsorbido de forma pasiva (segmento delgado) o activa (segmento grueso) hacia el intersticio (B). Como el agua no puede seguirlo, la orina que sale del asa de Henle es hipotónica.

El *transporte activo de NaCl* en la rama ascendente gruesa (v. 162) determina un gradiente (unos 200 mOsm/kg H_2O ; A5) entre la rama ascendente por un lado y la descendente y el intersticio medular por otro. Como la osmolalidad es mayor en el intersticio medular, lo que hace salir agua del conducto colector, el «motor» para el *mecanismo de concentración del riñón* es el transporte activo de NaCl consumiendo ATP. Este mecanismo es regulado al alza mediante la activación mantenida de ADH.

En el **tubo contorneado distal** y el **túbulo de conexión** (que poseen acuaporina y receptores V_2), el líquido tubular recupera la isotonicidad (equilibrio osmótico con el intersticio isotónico de la corteza renal), en presencia de *adiuretina* (ADH) (v. 168), es decir, en la *antidiuresis*. Aquí también se reabsorbe Na^+ y Cl^- (v. 162), pero no se producen cambios en la osmolalidad, porque el H_2O sale hacia el intersticio por mecanismos osmóticos (5% de la TFG) y la urea aumenta la osmolalidad del líquido tubular.

En el conducto **colector** se produce la regulación del resto del volumen urinario. Bajo la influencia de **ADH** (receptores V_2 basolaterales) se expresa acuaporina (**AQP2**) en la

membrana luminal de la célula principal (impermeable al agua), de forma que al pasar la orina por la médula progresivamente hipertónica se puede movilizar agua hasta conseguir que la U_{osm} sea 4 veces mayor que la P_{osm} ($U_{osm}/P_{osm} = 4$, antidiuresis máxima). En ausencia de ADH se produce una diuresis acuosa, de forma que el cociente $U_{osm}/P_{osm} < 0,3$, siendo la osmolalidad de la orina incluso menor que en la parte proximal inicial del túbulo porque se sigue transportando NaCl en el tubo contorneado distal y el conducto colector (v. 162), pero el agua apenas puede acompañarle.

La **urea** también tiene una gran importancia para la concentración de la orina. Una alimentación rica en proteínas, en la que se produce más urea, aumenta la capacidad de concentración del riñón. Aproximadamente el 50% de la urea filtrada abandona el túbulo proximal mediante difusión (C). La rama ascendente del asa de Henle, el túbulo contorneado distal y la parte inicial del conducto colector casi no resultan permeables para la urea, por lo que se produce un aumento progresivo de su concentración en estas porciones de la nefrona siguiendo la dirección del flujo (C). La porción del conducto colector próxima a la papila vuelve a ser permeable a la urea, porque existe un *transportador de urea* (TU1 = transportador de urea tipo 1) ADH (mediante receptores V_2) en su membrana luminal. Este transportador permite la difusión de urea hacia el intersticio (donde la urea justifica la mitad de la osmolalidad) y vuelve a entrar en la rama ascendente del asa de Henle a través del transportador TU2: *recirculación de urea* (C). La porción de urea no reabsorbida se excreta $E_{furea} \sim 40\%$. En la diuresis acuosa aumenta la excreción de urea, mientras que la deficiencia de agua la reduce por un mecanismo en el que parece implicada la regulación al alza del transportador TU2.

Se producen **alteraciones en la concentración de orina**: a) cuando la circulación en la médula es demasiado intensa (lavado de NaCl y urea); b) en la diuresis osmótica, y c) cuando se administran diuréticos de asa (v. 172). Otra situación similar se produciría en el déficit de ADH o cuando ésta no resulta eficaz (*diabetes insipida* central o periférica).

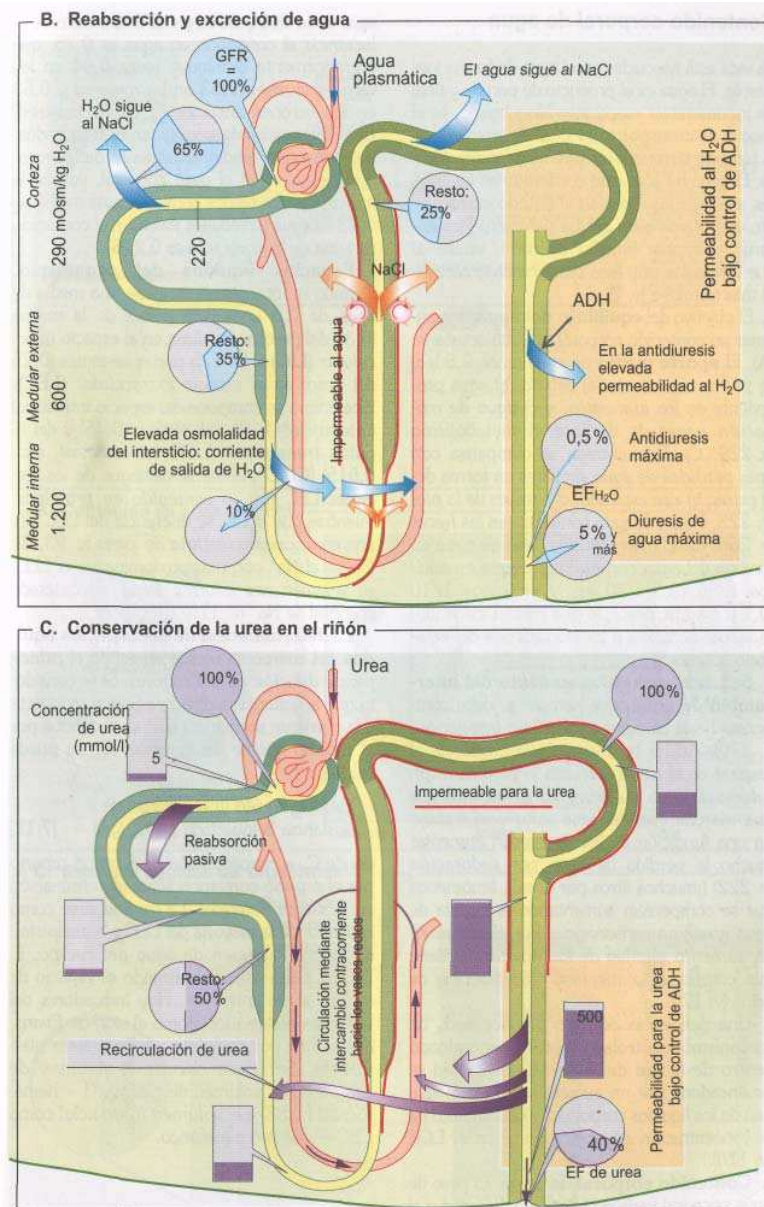


Tabla 7.10 Concentración de urea II

Contenido corporal de agua

La vida está asociada con el agua de forma inevitable. El agua es el producto de partida y final de innumerables reacciones bioquímicas, es el medio de transporte, el medio de solución, el tampón térmico y un sistema de enfriamiento. El agua no sólo está contenida en las células, sino que las rodea en el *líquido extracelular*, que ofrece a las células del cuerpo un entorno constante («medio interno»), similar al que tenían las primeras células individuales en el mar primitivo (v. 2).

El objetivo del equilibrio del **agua** es mantener un contenido corporal de agua constante (A). El aporte medio de agua (unos 2,5 l/d) se produce mediante: a) *bebida*, b) agua procedente de los *alimentos*, y c) agua de *oxidación* generada durante el metabolismo (v. 229, C). Esta entrada se compensa con unas pérdidas de *agua* similares en forma de: a) orina, b) aire espirado, c) a través de la piel (v. 223, B3), y d) agua contenida en las heces (v. 265, C). El intercambio diario de agua en función del agua corporal representa en adultos 1/30 (2,5 l/70 kg) y en niños 1/10 (0,7 l/7 kg de peso), lo que hace a estos últimos más sensibles a las alteraciones del equilibrio acuoso.

Se puede producir un aumento del intercambio de **agua**, que siempre se debe compensar hasta alcanzar el equilibrio (regulación, v. 170). Así, la hiperventilación producida al respirar en la altura aumenta la pérdida respiratoria de agua (v. 106 y 136), mientras que una marcha cuando hace calor o el trabajo en una fundición de hierro pueden aumentar mucho la pérdida de agua por sudoración (v. 222) (¡muchos litros por hora!), fenómenos que se compensan aumentando la ingesta de agua (y sal) en consonancia. Por el contrario, un aumento *relativo de los líquidos* se tiene que compensar aumentando la excreción de orina (v. 170).

Una deficiencia de agua produce sed, un mecanismo controlado por el denominado centro de *la sed del hipotálamo*. La sed se desencadena por un aumento de la osmolalidad de los líquidos corporales y un aumento de la concentración de angiotensina en el LCR (v. 170).

Contenido corporal de agua. El peso de agua corporal varía en función de la edad y el

sexo entre 0,46 (46%) y 0,75 (B). Durante la *lactancia* el contenido en agua es 0,75, que posteriormente disminuye hasta 0,64 en los varones jóvenes (0,53 en las mujeres) y 0,53 en los varones ancianos (0,46 en mujeres). Estas diferencias de sexo (y también individuales) dependen fundamentalmente del *porcentaje de grasa* en el peso corporal, ya que la mayoría de los tejidos contienen una media de 0,73 de agua (en adultos jóvenes), el contenido de agua en la grasa sólo es 0,2 (B).

Espacios líquidos del organismo. Cuando un organismo contiene una media de agua de 0,6 unas 3/5 partes de la misma (0,35 del peso) se localizan en el espacio *intracelular (LIC)* y las 2/5 partes restantes (0,25 del peso) en el espacio *extracelular (LEC)*. Este último se compone del espacio intersticial (intersticio, 0,19), del plasma (0,45) y del *líquido transcelular (LCR, luz intestinal, etc.; 0,015)* (C). El plasma se distingue de los restantes LEC por su contenido en proteínas, mientras que el LIC se diferencia del LEC por una composición distinta de iones (v. 93, B). Como el Na^+ corporal predomina en el LEC, su volumen nos informa sobre el contenido corporal de Na^+ (v. 170).

La determinación de los **espacios** líquidos del cuerpo se realiza siguiendo el principio de dilución de indicadores. Si se considera que la sustancia indicadora **S** (que se inyecta a la corriente sanguínea) sólo se distribuye por el espacio que se desea medir (C), se puede calcular:

$$\text{Espacio líquido (l)} = \text{cantidad de sustancia S inyectada (g)} / C_s \text{ (g/l)} \quad [7.12]$$

donde C_s = concentración de S tras el reparto por el espacio correspondiente (determinación en la sangre obtenida). La *inulina* sirve como indicador de la mayoría del LEC y la antipirina de todo el volumen de agua del *cuerpo*. El LIC se puede calcular restando el espacio de inulina al de antipirina. Hay indicadores del volumen *plasmático*, como el *azul de Evans*, que se une por completo a las proteínas plasmáticas. Se puede calcular el *volumen de sangre* como volumen de plasma/(1 - hematócrito) (v. 88) y el volumen intersticial/ como LEC - volumen plasmático.

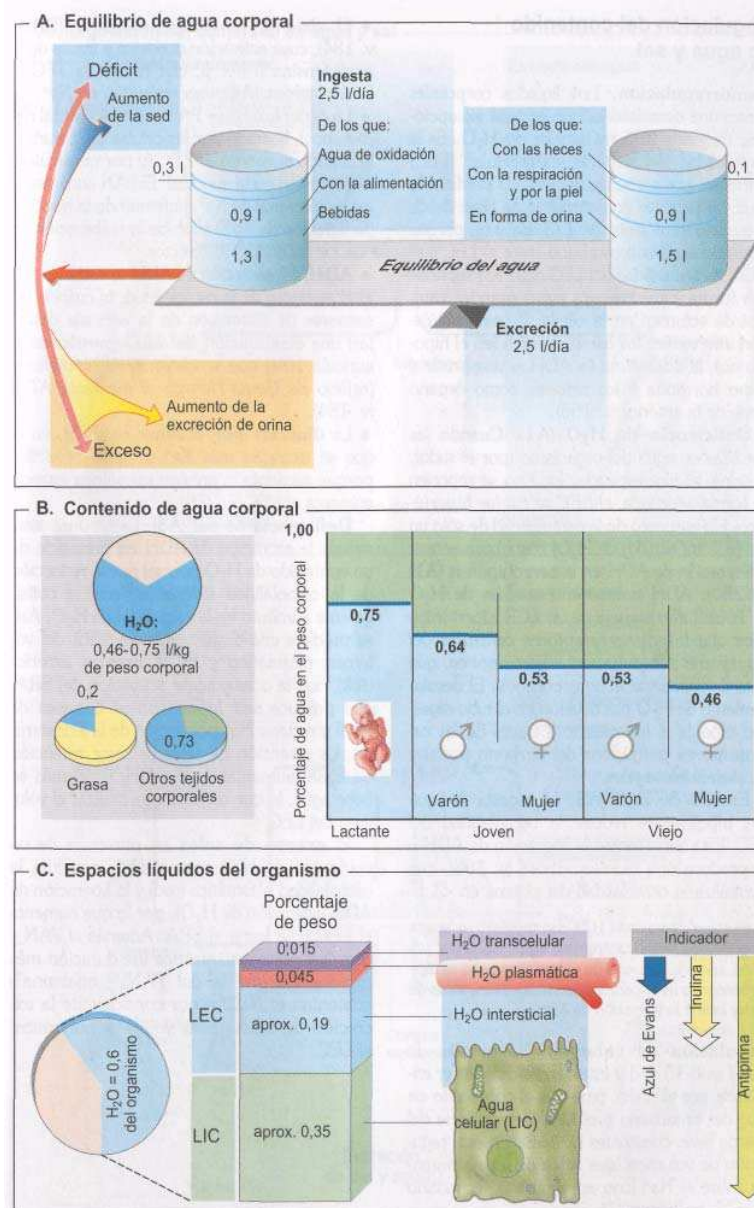


Tabla 7.11 Contenido corporal de agua

Regulación del contenido en agua y sal

Osmorregulación. Los líquidos corporales tienen una osmolalidad, con escasas excepciones, de unos 290 mOsm/kg de H_2O . Si la osmolalidad del espacio extracelular (LEC) aumenta, por aumento del NaCl o pérdida de agua, se produce una corriente de agua desde el espacio intracelular (v. 173, B2 y 6), porque existe un equilibrio osmótico entre el LEC y el LJC. La osmolalidad del LEC debe regularse de una forma estrecha para evitar grandes cambios de volumen en la célula. En esta regulación intervienen los osmosensores (en el hipotálamo), la adiuretina (= **ADH** = vasopresina) como hormona y los riñones como órgano diana de la anterior (v. 166).

Deficiencia de H_2O (A1). Cuando las pérdidas de agua del organismo (por el sudor, la orina, el aire espirado, etc.) no se reponen de forma adecuada, el LEC se vuelve hipertónico. Un aumento de la osmolalidad de sólo un 1% (= 3 mOsmAg de H_2O) basta para activar la liberación de ADH en la neurohipófisis (A1) (v. 280). ADH reduce la excreción de H_2O (v. 166). La existencia de un LCR hipertónico hace que los osmorreceptores centrales del hipotálamo activen la sed hiperosmótica, que trata de recuperar el agua corporal. El desplazamiento de H_2O por dilución en el tubo digestivo modula el hipotálamo a través de los osmosensores periféricos del territorio portal y las aferencias vagales.

Exceso de H_2O (A2). La ingesta de líquidos hipotónicos reduce la osmolalidad del LEC. Esta señal inhibe la liberación de ADH y se produce una diuresis acuosa (v. 166), que normaliza la osmolalidad del plasma en <1 h.

Si se toma demasiada H_2O con rapidez, se puede producir una **intoxicación por agua** (náuseas, vómitos, shock). La causa de este síndrome es el rápido descenso de la osmolalidad plasmática, antes de poder inhibir la liberación de ADH.

Regulación de volumen. La ingesta de NaCl es 8-15 g/d y esta cantidad debe ser excretada por el riñón, para que el contenido en Na^+ del organismo y el LEC dependiente del mismo sean constantes (v. 168). En esta regulación de volumen, que actúa de forma primaria sobre el Na^+ (con un equilibrio secundario del Ch), participan:

» El sistema renina-angiotensina (SRA; v. 184), cuya activación consigue a través de la angiotensina II (AT II, que reduce la TFG) y la aldosterona (A4), una retención de Na^+ . » La atriopéptina (= PAN = péptido atrial natriurético), liberada por las células de la aurícula cuando aumenta el LEC (y por consiguiente la presión en la aurícula). El PAN aumenta la excreción renal de Na^+ aumentando la fracción de filtración (v. 152) e inhibe la reabsorción de NaCl en el conducto colector. » ADH. La secreción de ADH se estimula por a) el aumento de la osmolalidad; b) cuando los sensores de distensión de la aurícula detectan una disminución del LEC (presión de la aurícula 10%) que se transmite al hipotálamo (reflejo de Gauer-Henry); c) mediante AT II (v. 184).

* La diuresis por presión (v. 172), en la que se excretan más Na^+ y agua. Se activa porque aumenta la presión sanguínea cuando aumenta el LEC (v. 216).

Deficiencia de sal (A3). La hiponatremia reduce la secreción de ADH en presencia de un contenido de H_2O normal por la reducción de la osmolalidad sanguínea, con el consiguiente aumento en la excreción de H_2O . Así, se produce una disminución del LEC, del volumen plasmático y de la presión arterial (A4), con la consiguiente activación del SRA, que produce sed hipotónica/émica a través de AT II y retiene Na^+ por acción de la aldosterona. La retención de sales produce retención de agua (aumentando la ADH) y además se bebe agua, lo que consigue normalizar el volumen del LEC.

El **exceso de sales** en presencia de un contenido de H_2O normal (A4) aumenta la osmolalidad plasmática (sed) y la liberación de ADH (retención de H_2O), por lo que aumenta el LEC y se frena el SRA. Además el PAN y otra hormona natriurética (de duración más prolongada que la del PAN) (¿ouabaina?) aumentan el NaCl y por consiguiente la excreción de agua, para volver a normalizar el LEC.

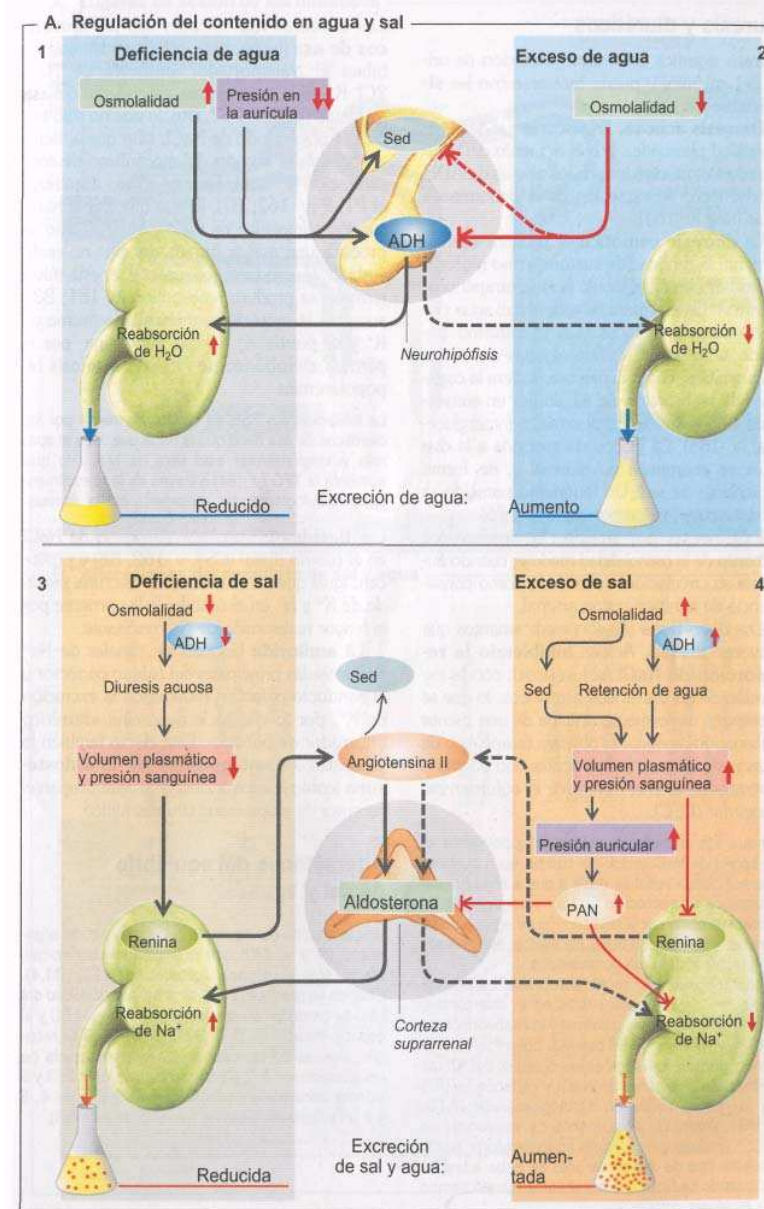


Tabla 7.12 Contenido en agua: regulación

Diuresis y diuréticos

Diuresis significa una mayor excreción de orina (>1 ml/min) y puede asociarse con las siguientes **causas**:

» Diuresis **acuosa**. La disminución de la osmolaridad plasmática y/o el aumento del volumen de sangre disminuyen los niveles de ADH y determinan la excreción de la denominada agua *libre* (v. 164).

* La diuresis osmótica se produce cuando aumenta la cantidad de sustancias no reabsorbibles filtradas en el túbulo (a nivel terapéutico, maníoi). Estas sustancias retienen el agua por mecanismos osmóticos. Un mecanismo parecido se produce cuando algunas sustancias reabsorbibles, como la glucosa, supera la capacidad de reabsorción del túbulo por un aumento de su concentración plasmática (hiperglucemia) (v. 158). La glucosuria asociada a la diabetes se acompaña de diuresis y, de forma secundaria, de sed. Un fenómeno parecido se produce para la bicarbonaturia (v. 176).

» La diuresis **por presión** se produce por aumento de la osmolaridad medular cuando aumenta su circulación, sobre todo como consecuencia de la hipertensión arterial.

* Los diuréticos (A) son medicamentos que provocan diuresis. Actúan inhibiendo la reabsorción de **NaCl** (so/uréticos), con la excepción de los **diuréticos osmóticos**, lo que se acompaña de forma secundaria de una menor reabsorción de agua. El objetivo terapéutico de estas sustancias en los pacientes con edema o hipertensión arterial es *reducir el volumen extracelular (LEC)*.

Aunque los diuréticos inhiben principalmente el transporte de NaCl en todo el cuerpo, su importante «especificidad» renal se debe a que a nivel tubular se produce su **secreción** (v. 160) y un aumento de la concentración por la reabsorción de agua tubular. Por eso, vale con una dosis para evitar que aparezcan efectos sistémicos no deseados.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica (como la acetazolamida) reducen el intercambio de Na^+/H^+ en el **túbulo proximal** y la reabsorción de HCO_3^- (v. 174 y ss.). La diuresis obtenida es algo menor, porque los segmentos distales del túbulo reabsorben el exceso de NaCl y reducen la TFG por la retroalimentación tubuloglomerular (RTG, v. 184). Además, el aumento de excreción de HCO_3^- produce una **acidosis** no respiratoria, por lo que este tipo de diuréticos sólo se debe administrar cuando se tiene que combatir al mismo tiempo una **alcalosis**.

Los diuréticos más eficaces son los diuréticos de asa (furosemida, bumetanida), que inhiben el transportador simporte de $\text{Na}^+ - 2\text{Cl}^- - \text{K}^+$ en la rama gruesa ascendente del asa de Henle (TSB, v. 162, B6), lo que no sólo impide la reabsorción de NaCl, sino que al tiempo paraliza el «motor» del mecanismo de concentración (v. 166). De este modo disminuye el PTLP (v. 162, B7), lo que dificulta la reabsorción paracelular de Ca^{2+} y Mg^{2+} . Como se produce una mayor llegada del Na^+ no reabsorbido al conducto colector y a este nivel también se produce reabsorción (v. 181, B3), aumenta la secreción acoplada a la misma de K^+ y se *pierde* K^+ , lo que determina, por la *pérdida simultánea* de H^+ , una **alcalosis** hipopotasémica.

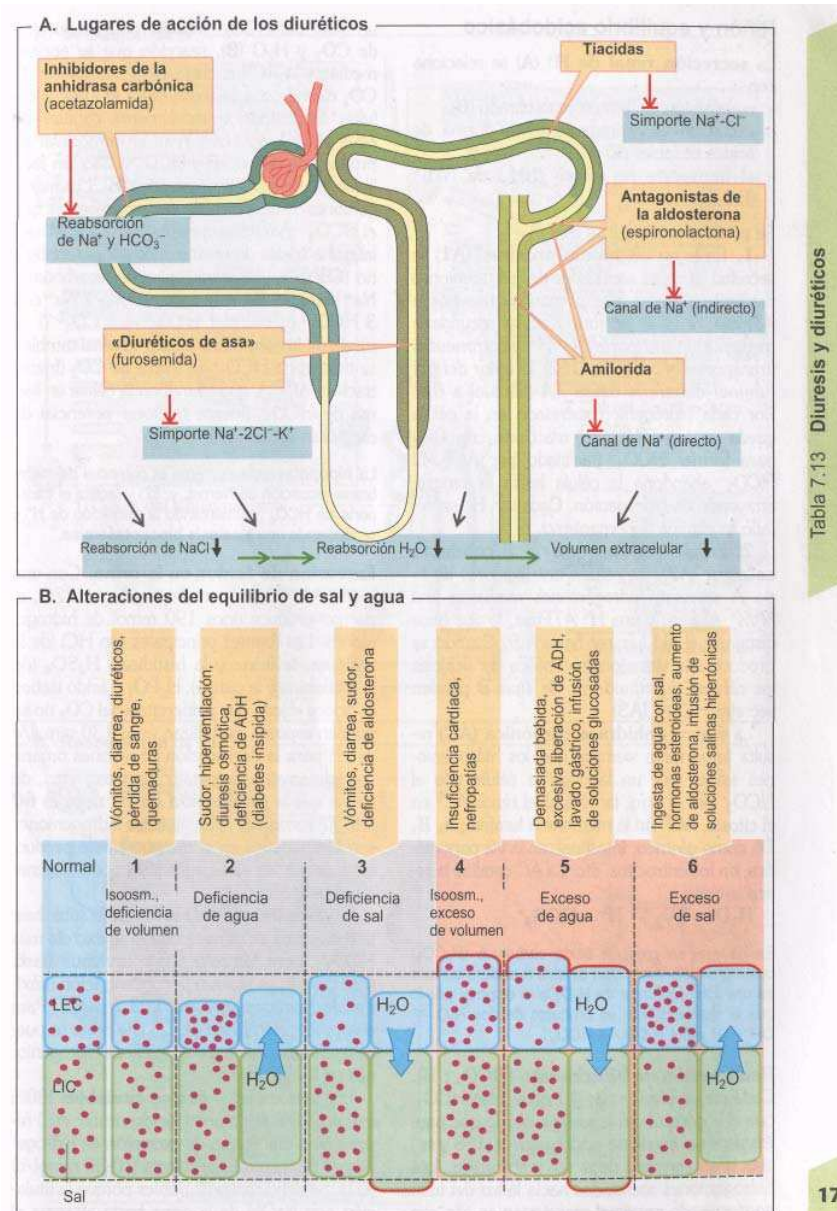
La inhibición del TSB de la **mácula densa** por los diuréticos de asa hace que la orina que llega al aparato yuxtaglomerular esté libre de NaCl, lo que aumenta la TFG (v. 184) a través de la retroalimentación tubuloglomerular, mejorando así la diuresis.

Las tiacidas inhiben la reabsorción de NaCl en el **túbulo distal** (CST, v. 162, BS) y provocan, igual que los diuréticos de asa, una *pérdida* de K^+ y H^+ en el sentido de la corriente por la mayor reabsorción de Na^+ resultante.

La **amilorida** bloquea los canales de Na^+ de las células principales del **túbulo conectar** y el conducto *colector*, reduciendo la excreción de K^+ , por lo que se le denomina «diurético ahorrador de potasio». Este efecto también lo presentan los antagonistas de la aldosterona (como la espironolactona), que ocupan el receptor de aldosterona citoplasmático.

Alteraciones del equilibrio de sal y agua

Una alteración del equilibrio del agua y sal del organismo (B y v. 170) con una **osmolaridad normal** afecta sólo al espacio extracelular (LEC; B1,4). Cuando se produce una **hiperoosmolaridad** del LEC se produce un reparto de H_2O entre el LEC y el espacio intracelular (LIC; B2, 3, 5, 6). En B se recogen algunas de las **causas**. La consecuencia de las alteraciones 1, 2 y 3 son **hipovolemia**, la de 3 y 5 **edema intracelular** (edema cerebral) y la de 4, 5 y 6 un **edema extracelular** (edema de pulmón).



Riñón y equilibrio acidobásico

La secreción renal de H^+ (A) se relaciona con:

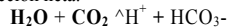
- reabsorción del bicarbonato filtrado (B),
- excreción de hidrogeniones en forma de ácidos titulables (C) y
- el transporte no iónico (NH_3) de NH_4^+ (D1,2)

Se produce en dos sitios (A):

1. En la luz del túbulo proximal (A1) se secretan grandes cantidades de hidrogeniones mediante a) un sistema primario activo por la $ATPasa\ H^+$ y b) de forma activa secundaria mediante un *antiporte* $NaVH^+$ electroneutr (transportador $NHE3$; v. 162). El valor del pH lum'nal disminuye desde 7,4 (filtrado) a 6,6. Por cada hidrogenión secretado en la célula queda un ion OH^- , que reacciona con CO_2 para formar HCO_3^- (facilitado por AC"). B HCO_3^- abandona la célula hacia la sangre, atrayendo un hidrogenión. Cada ion H^+ secreto se elimina del organismo.

2. En el túbulo conectar y el conducto colector (A2), las células distribuidoras de tipo A secretan hidrogeniones mediante una $H^+/K^+ ATPasa$ y una $H^+ ATPasa$, lo que hace disminuir el pH lum'nal hasta 4,5. Cuando se produce una situación metabólica de alcalosis las células distribuidoras de tipo B pueden secretar HCO_3^- (A3).

La enzima anhidrasa carbónica (AC) resulta importante siempre que los hidrogeniones salgan por un lado de la célula y/o el HCO_3^- por el otro, tanto a nivel renal (AC" en el citosol, AC^ en la membrana luminal; A, B, D), como gástrico, intestinal, en la vía pancreática, en los eritrocitos, etc. La AC cataliza la reacción neta:



En general se produce ácido carbónico (H_2CO_3) como producto intermedio de esta reacción, aunque se une OH^- (en lugar de H_2O) a la enzima, por lo que la reacción neta es producto de dos $H_2O \rightleftharpoons OH^- + H^+$ y $OH^- + CO_2 \rightleftharpoons HCO_3^-$.

Reabsorción de bicarbonato (HCO_3^- ; B). Cada día se filtran unas 40 veces más HCO_3^- que el contenido en la sangre, por lo que para mantener el equilibrio acidobásico (v. 138 y ss.) esta gran cantidad debe ser reabsorbida. Los hidrogeniones secretados hacia la luz del tubo contorneado proximal reaccionan en ella con

un 90% del HCO_3^- filtrado, con producción de CO_2 y H_2O (B), reacción que se acelera mediante la AC^V anclada en la membrana. El CO_2 difunde con facilidad hacia el interior celular, empleando eventualmente canales de agua (AQPI, v. 166). A nivel intracelular se produce de nuevo H^+ y HCO_3^- , reacción facilitada por la AC" citoplasmática (B). Los hidrogeniones se secretan de nuevo, mientras que el HCO_3^- abandona la célula por la zona basolateral a través de un transportador electrógeno (CBNh = cotransportador de bicarbonato- Na^+ humano; B); éste cotransporta 1 Na^+ con 3 HCO_3^- (y/o con 1 HCO_3^- + 1 CO_3^{2-}). A través de la membrana celular luminal también se transporta HCO_3^- en forma de CO_2 (fuerza tractora AP_{CO_2}), que abandona la célula en forma de HCO_3^- (fuerza tractora: potencial de membrana).

La hipopotasemia aumenta el potencial de membrana (ecuación de Nernst, v. 32) y facilita el transporte de HCO_3^- , aumentando la secreción de H^+ y produciendo una alcalosis hipopotasémica.

Excreción de ácidos en la orina. Con una ingesta de 70 g de proteínas/día (v. 226), el cuerpo produce unos 190 mmol de hidrogeniones. Las fuentes principales son HCl (de la arginina, la usina y la histidina), H_2SO_4 (de la metionina y la cistina), H_3PO_4 y ácido láctico (= ácidos «fijos», que a diferencia del CO_2 no se pueden espirar). Se utilizan unos 130 mmol/d de H^+ para la degradación de aniones orgánicos (glutamato, aspartato, lactato, etc.), de forma que la producción de H^+ neta es 60 (40-80) mmol/d. Aunque estos hidrogeniones son tamponados en el mismo sitio de producción, deben ser eliminados para poder regenerar el tampón.

El valor del pH urinario puede subir hasta 8 en casos extremos (cuando se excreta más HCO_3^-), pero también puede disminuir hasta 4,5, cuando se alcanza la concentración máxima de hidrogeniones de 0,03 mmol/l. Para una producción diaria de 1,5 l de orina se puede excretar como máximo <1% de hidrogeniones en forma libre.

Los denominados ácidos titulables (80% fosfato; 20% ácido úrico, ácido cítrico, etc.) representan una forma de excreción de hidrogeniones de menor importancia (10-30 mmol/d) (C1). Se denominan *titulables* porque la titulación con NaOH de la orina hasta alcanzar el

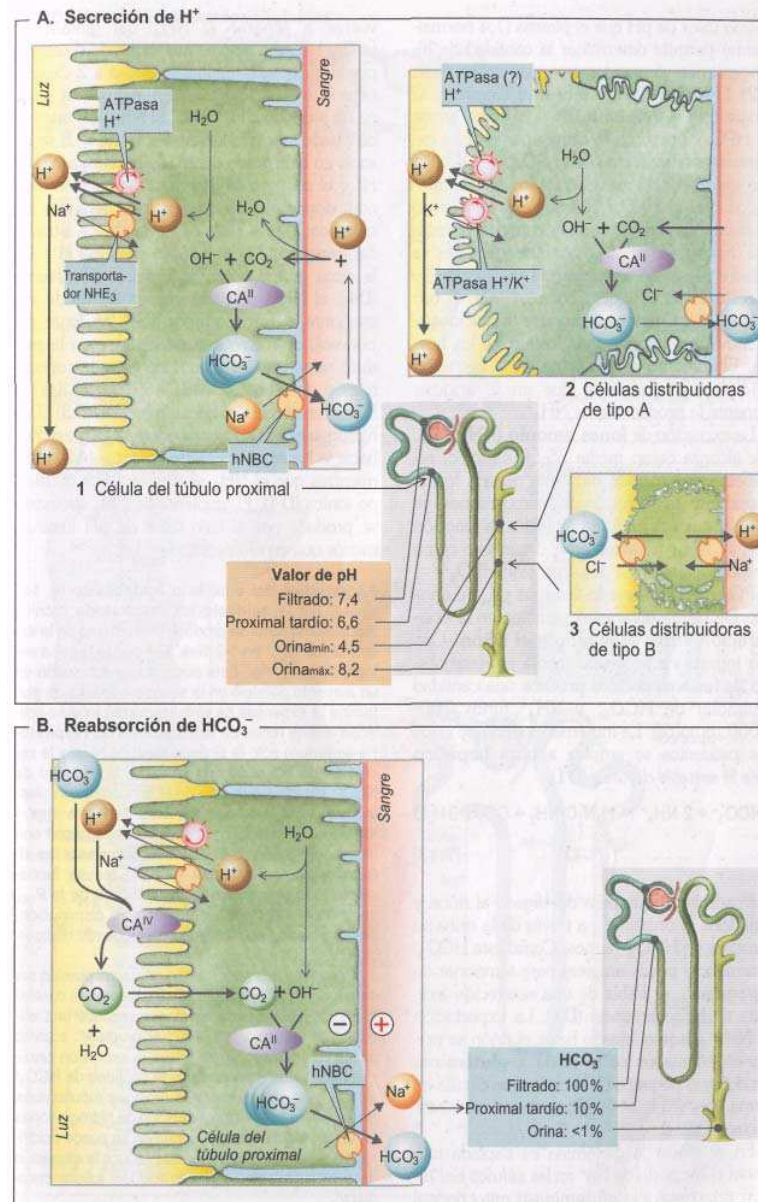
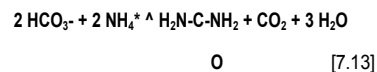


Tabla 7.14 Riñón y equilibrio acidobásico I

mismo valor de pH que el plasma (7,4 normalmente) permite determinar la cantidad de hidrogeniones eliminados por este mecanismo (C2). El fosfato ($pK_a = 6,8$) se encuentra en la sangre ($pH = 7,4$) hasta en el 80% en forma de HPO_4^{2-} , pero en la orina aparece casi exclusivamente en forma de $H_2PO_4^+$ (v. 380), ya que los hidrogeniones secretados son tamponados con el HPO_4^{2-} filtrado. El fosfato no reabsorbible ($= 5-20\%$ de la cantidad filtrada; v. 178) también se carga con hidrogeniones, la mitad en el túbulo proximal ($pH \Rightarrow 7,4$ a $6,6$) y el resto en el conducto colector ($pH \Rightarrow 6,6$ a $4,5$; C1). Cuando se produce una *acidosis*, se moviliza y excreta más fosfato de los huesos. El aumento consiguiente en la excreción de hidrogeniones hace que en la acidosis aumente la producción de NH_4^+ .

La excreción de iones **amonio** (NH_4^+ ; D), que alcanza como media 25-50 mmol/d, representa una medida indirecta de una forma importante de excreción de hidrogeniones, ya que NH_4^+ no es un ácido titulable. La reacción $NH_3 + NH_4^+$ no actúa en el organismo como tampón, a diferencia de la reacción $HPO_4^{2-} + H_2PO_4^+$, por su elevado valor de pK_a de unos 9,2. De forma «indirecta» participa en la cooperación entre el hígado y el riñón. Con una ingesta de proteínas media el metabolismo de los aminoácidos produce una cantidad equimolar de HCO_3^- y NH_4^+ (unos 700-1.000 mmol/d). La inmensa mayoría de estos dos productos se emplea a nivel hepático para la síntesis de urea (DI):



Por cada NH_4^+ que pasa del hígado al riñón y abandona el organismo a través de la orina se consume un HCO_3^- menos. Como este HCO_3^- ahorrado se puede emplear para tamponar un hidrogenión, se habla de una «excreción indirecta de hidrogeniones» (DI). La exportación de NH_4^+ desde el hígado hasta el riñón se realiza en su mayor parte unida a glutamina, siendo muy pequeña la fracción que circula en forma libre ($NH_3 + NH_4^+$ es tóxica a concentraciones altas).

En el riñón la glutamina es captada mediante el simporte de Na^+ en las *células del túbulo proximal* y la glutamínasa mitocondrial

vuelve a separar el NH_4^+ del glutamato (= Glu). Este último es metabolizado de nuevo por la *glutamato deshidrogenasa* a 2-oxoglutarato²⁻ (= α -cetoglutarato²⁻), del que *ss* origina un segundo NH_4^+ (D2). El NH_4^+ así originado puede salir a la luz de dos formas: 1) se disocia en bajo grado dentro de la célula a NH_3 y H^+ y el primero difunde hacia la luz («no iónico»), donde se une con los hidrogeniones secretados; 2) se secreta en forma de ion a través del transportador NHE^3 (en lugar del H^+). En la rama gruesa ascendente del asa de Henle (D4), el NH_4^+ se reabsorbe en forma de ion mediante el transportador TSB (en lugar del potasio), de forma que permanece en la *médula renal* y se consigue una elevada concentración de $NH_4^+ + NH_3 + H^+$ en el asa de Henle en dirección hacia la papila (D3). Los hidrogeniones son bombeados de forma activa hacia la luz en el conducto *colector* (A2, D4), mientras que el NH_3 se desplaza por difusión no iónica (D4). El gradiente de NH_3 necesario se produce por el bajo valor de pH luminal, menor que en el intersticio.

Alteraciones del equilibrio acidobásico (v 142 y ss.). En la *acidosis* no respiratoria crónica de causa no renal se produce un aumento de la excreción de NH_4^+ en 1-2 días, que puede llegar a ser triple de lo normal. Este aumento se acompaña de un aumento paralelo en la síntesis hepática de glutamina (a expensas de sintetizar urea) y de su actividad a nivel renal. En una *alcalosis* no respiratoria se reduce sólo la síntesis renal de NH_4^+ y la secreción de H^+ ; al tiempo aumenta la cantidad de HCO_3^- filtrada (aumento de la concentración plasmática; v. 144), lo que aumenta de forma importante su excreción, fenómeno relacionado con una diuresis osmótica (v. 172). Para **compensar las alteraciones** respiratorias (v. 144) resulta fundamental que el aumento (o disminución) de la P_{CO_2} plasmática determine un aumento (o disminución) de la secreción de H^+ , con la consiguiente reabsorción de HCO_3^- .

Por último, las alteraciones primarias pueden ser de origen renal (**acidosis renal**), bien en el contexto de una *insuficiencia renal*, que produce una *acidosis* por reducción de la excreción de H^+ , o como un defecto aislado. Si se altera la secreción proximal de H^+ , una gran parte de la cantidad de HCO_3^- filtrada evita ser reabsorbida (*acidosis tubular renal proximal*). Si se altera la secreción de hidrogeniones en el conducto colector, la orina no se puede acidificar más (aunque $pH > 6$), lo que reduce la excreción de ácidos titulables y NH_4^+ (*acidosis tubular renal distal*).

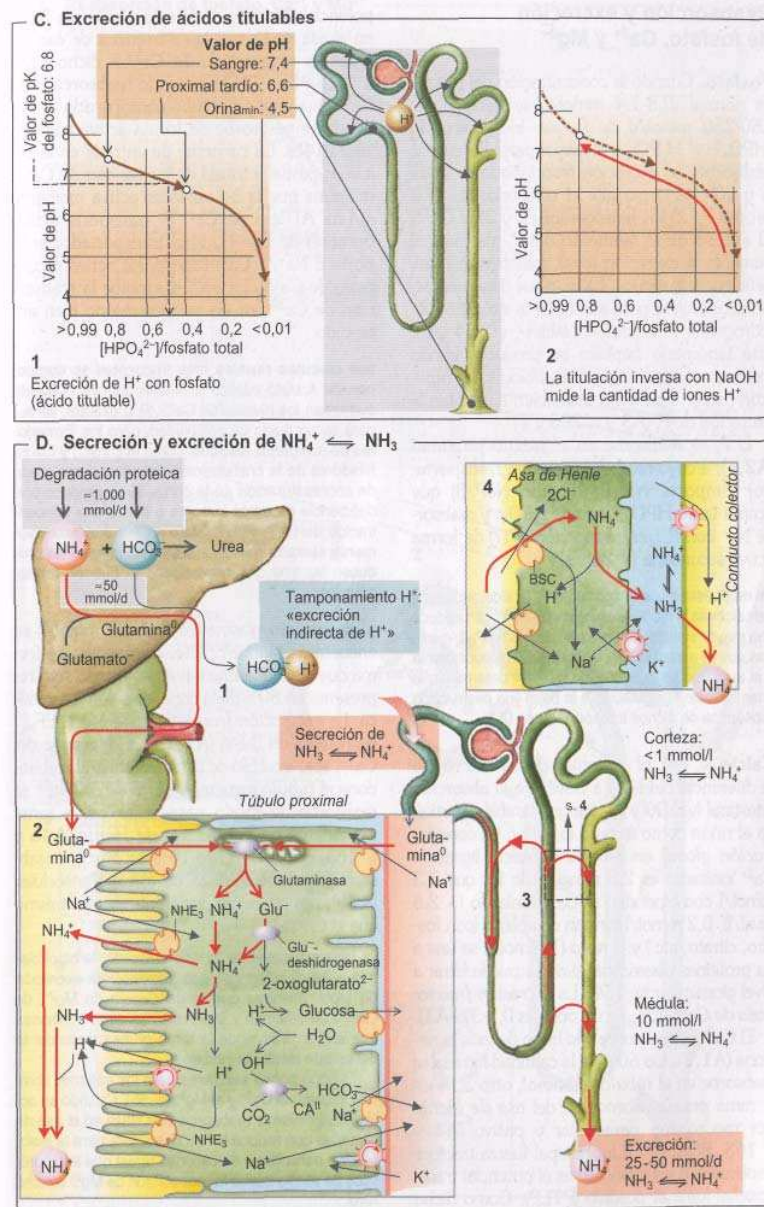


Tabla 7.15 Riñón y equilibrio acidobásico II

Reabsorción y excreción de fosfato, Ca^{2+} y Mg^{2+}

Fosfato. Cuando la concentración del plasma es normal (0,8-1,4 mmol/l) se filtran unos 150-250 mmol/d de fosfato inorgánico, P_i (HPO_4^{2-} + H_2PO_4^-), la mayor parte del cual se reabsorbe. La *excreción fraccionada* de entre 5 y 20% (AI) permite el equilibrio de: 1) el propio P_i ; 2) los hidrogeniones, y 3) el Ca^{2+} . El exceso de P_i (aumento del P_i plasmático) aumenta la excreción renal, mientras que una deficiencia la reduce. La acidosis tiene una acción fosfatúrica para aumentar la excreción de hidrogeniones (ácidos «titulables»; v. 174 y s.); este fenómeno también se produce cuando existe una fosfaturia de otra etiología. La hipocalcemia y la paratirina también aumentan la excreción de P_i (A3 y v. 290 y s.).

El P_i se reabsorbe en el *túbulo proximal* (A2,3), a cuyo nivel se localiza un transportador *simparte* $\text{Na}^+\text{-P}_i$ (de tipo $\text{NaP}_i\text{-S}$) que acepta tanto HPO_4^{2-} como H_2PO_4^- y reabsorbe Na^+ con P_i (¿en proporción 3:1?) de forma activa secundaria (v. 26 y s.).

En respuesta a la deficiencia de P_i , la alcalosis, la hipercalcemia y los niveles bajos de PTH se produce una mayor síntesis de transportadores $\text{NaP}_i\text{-S}$, mientras que el exceso de P_i , la acidosis, la hipocalcemia y el aumento en la secreción de PTH determinan la internalización (regulación a la baja) y la destrucción lisosómica de dichos transportadores (A3).

Calcio (v. 36). El contenido de Ca^{2+} se regula (a diferencia del Na^+) a través de la absorción intestinal (v. 290 y s.), aunque también participa el riñón como órgano excretor. La *concentración global en plasma* (= calcio ligado + Ca^{2+} ionizado) es 2,5 mmol/l, de los que 1,3 mmol/l corresponden al Ca^{2+} ionizado (= 2,6 mval/l), 0,2 mmol/l forman complejos (con fosfato, citrato, etc.) y el resto (1 mmol/l) se une a las proteínas plasmáticas y no se puede filtrar a nivel glomerular (v. 154). La *excreción fraccionada de Ca^{2+}* (EF_{Ca}) en la orina es 0,5-3% (AI). El Ca^{2+} se reabsorbe a lo largo de toda la nefrona (AI,2). Un 60% de la cantidad filtrada se reabsorbe en el *túbulo proximal*, otro 30% en la rama gruesa ascendente del asa de Henle por mecanismo paracelular y pasivo (A4 y v. 163, B5 y B7). La principal fuerza tractora implicada en este proceso es el potencial trans-epitelial luminal positivo (PTLP). Como dicho

potencial depende de la reabsorción de NaCl en el asa de Henle, los diuréticos de asa inhiben la reabsorción de Ca^{2+} a dicho nivel (v. 172). La PTH favorece la reabsorción de Ca^{2+} igual que en el tubo contorneado distal, donde se reabsorbe de forma activa transcelular (A4b). La corriente de entrada en la célula es pasiva a través de los canales de Ca^{2+} , mientras que la de salida es activa mediante a) una ATPasa de Ca^{2+} (= transporte activo primario de Ca^{2+}) y b) el transportador antiporte 3 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (transporte activo secundario de Ca^{2+}). La acidosis inhibe la reabsorción de Ca^{2+} por un mecanismo no bien entendido.

Los **cálculos renales** más frecuentes se componen de *fosfato calcico* u *oxalato calcico*. Cuando aumentan los niveles de Ca^{2+} , P_i u oxalato, se supera su producto de solubilidad, pero los formadores de complejos calcicos (como el citrato) y los inhibidores de la cristalización permiten cierto grado de sobresaturación de la orina. Si se produce una deficiencia de estos factores o existe una concentración de Ca^{2+} , P_i u oxalato en la orina excesivamente elevada (en la antiuresis intensa se producen las tres circunstancias), se pueden formar cálculos.

El magnesio plasmático (0,7-1,2 mmol/l) se encuentra unido en parte a proteínas, de forma que su concentración en el filtrado sólo representa un 80% de la concentración plasmática. La *excreción /racionada de Mg^{2+}* , EF_{Mg}, representa un 3-8% (AI,2) y, a diferencia del Ca^{2+} , sólo un 15% de la cantidad filtrada abandona el *túbulo proximal*. Un 70% del Mg^{2+} se reabsorbe de modo paracelular en la rama ascendente gruesa del asa de Henle (A4a y v. 163, B5 y B7). Otro 10% del Mg^{2+} se reabsorbe en el túbulo distal de forma transcelular (A4b), posiblemente por el mismo mecanismo que el Ca^{2+} .

La hipermagnesemia, la hipercalcemia, la hipovolemia y los diuréticos de asa aumentan la excreción de Mg^{2+} , mientras que la deficiencia de Mg^{2+} , de Ca^{2+} y de volumen y la PTH, entre otras hormonas que actúan a nivel de la rama gruesa ascendente del asa de Henle, la inhiben.

El riñón posee **sensores** para los cationes divalentes como el Ca^{2+} y el Mg^{2+} (v. 36). Cuando se activan, se inhibe la reabsorción de NaCl en el asa de Henle, lo que reduce la fuerza tractora para la reabsorción paracelular de cationes (igual que los diuréticos de asa) e inhibe la reabsorción de Mg^{2+} a dicho nivel.

A. Reabsorción de fosfato, Ca^{2+} y Mg^{2+}

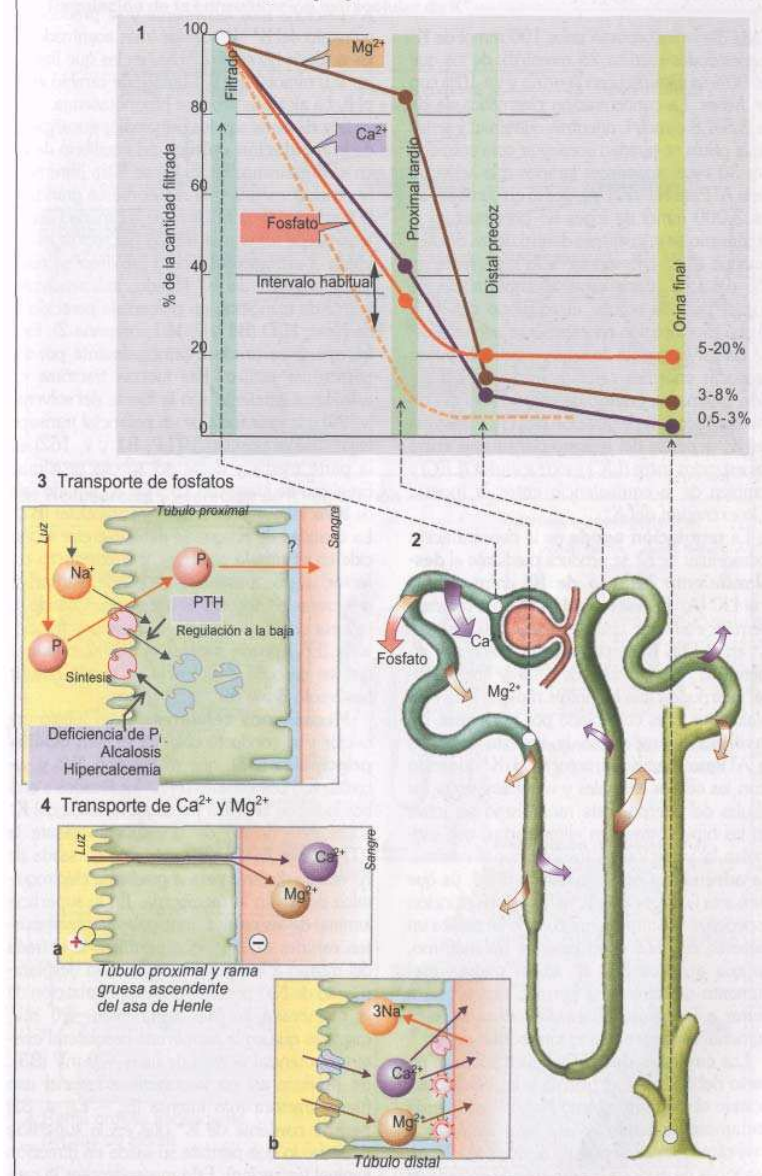


Tabla 7.16 Fosfato, Ca^{2+} y Mg^{2+}

Contenido en potasio

Cada día se incorporan unos 100 mmol de K^+ (necesidades medias 25 mmol/d), de los que un 90% se eliminan con la orina y un 10% con las heces. La concentración plasmática de K^+ es 3.5-4.8 mmol/l, mientras que en el interior de la célula se pueden conseguir concentraciones 30 veces superiores (gracias a la actividad de la ATPasa Na^+K^+) (A), por lo que un 98% de los 3.000 mmol de iones K^+ presentes en el organismo se encuentran dentro de las células. Aunque el K^+ extracelular sólo representa un 2% del total, tiene especial importancia, ya que a) permite regular el equilibrio del K^+ y b) una modificación relativamente pequeña del K^+ celular (corriente de salida o entrada) puede provocar enormes cambios en su concentración plasmática (riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco!). La regulación de la homeostasia del K^+ depende del reparto de K^+ entre los espacios intra (LIC) y extracelular (LEC) y también de la equivalencia entre la ingesta y la excreción del K^+ .

La regulación aguda de la concentración extracelular de K^+ se produce mediante el desplazamiento interno de K^+ entre el LEC y el LIC (A). Esta vía es relativamente rápida y permite controlar una elevación peligrosa del K^+ en el LEC (hiperpotasemia), cuando se ingiere una gran cantidad de K^+ o se libera a nivel interno (en una hemólisis rápida). Este desplazamiento es controlado por hormonas. La insulina liberada tras la ingesta estimula la ATPasa Na^+K^+ y reparte el K^+ ingerido (con las células animales y vegetales) entre las células del cuerpo. Este mecanismo se activa en las hiperpotasemias alimentarias, que estimulan la secreción de insulina por sí mismas. La adrenalina actúa en otro sentido, ya que aumenta la entrada de K^+ a las células, función especialmente importante cuando se realiza un esfuerzo corporal o en caso de traumatismo, ya que aparece más K^+ en el plasma y el aumento de adrenalina permite que vuelva a entrar a las células. La aldosterona también aumenta la concentración intracelular de K^+ .

Los cambios del pH influyen sobre el reparto del K^+ entre el plasma y las células (A), porque el antiporte ubicuo Na^+/H^+ actúa más lentamente cuando existe una alcalosis y más rápido en presencia de acidosis (A). En situaciones de acidosis la corriente de entrada de

Na^+ es menor, ya que la bomba ATPasa Na^+K^+ funciona más lentamente y se produce un aumento del K^+ intracelular (más acentuado en las acidosis no respiratorias, en las que llega a ser 0,6 mmol/l por 0,1 unidad de cambio en el pH). La alcalosis produce hipopotasemia.

Los riñones son los principales encargados de la regulación crónica del equilibrio de K^+ en el organismo (B). El K^+ se filtra libremente en el glomérulo y se reabsorbe en gran parte (reabsorción netaj, aunque la cantidad excretada puede superar la filtrada (secreción netaj). Hasta el extremo del *túbulo proximal* se reabsorbe un 65% del K^+ filtrado, independientemente de la ingesta, un porcentaje parecido al de Na^+ y H_2O (B1 y v. 157, columna 2). Este transporte se produce principalmente por vía paracelular pasiva. Las fuerzas tractoras de este desplazamiento son la fuerza del solvente (v. 24) y la existencia de un potencial transepitelial luminal positivo (PTLP; B1 y v. 162) en la parte media y distal del *túbulo proximal*. En el asa de Henle un 15% del K^+ filtrado sale de la luz tubular por vía trans y paracelular (B2). La cantidad de K^+ que se debe excretar se decide en el *túbulo conectar* y el conducto colector, ya que a este nivel se puede reabsorber o secretar K^+ según sea necesario. Cuando la ingesta de K^+ es elevada, la excreción fraccionada (EF_K) puede superar el 100%, mientras que en caso de *deficiencia* se puede reducir hasta sólo 3-5% (B).

Mecanismos **celulares**. En el *túbulo conectar* y el conducto colector existen **células** principales (B3), que reabsorben Na^+ y secretan K^+ . Los canales de K^+ localizados a ambos lados de la célula permiten la salida del K^+ acumulado dentro de la célula (mediante la ATPasa Na^+K^+) y esta corriente de salida de K^+ resulta decisiva para el gradiente electroquímico de K^+ en la membrana. En la superficie luminal de las células principales también existen canales de Na^+ , que permiten la entrada del mismo a la célula (v. 162). Este desplazamiento de Na^+ produce una despolarización de la membrana luminal hasta unos -20 mV, mientras que en la membrana basolateral existe un potencial normal de unos -70 mV (B3). Se produce así en la superficie luminal una fuerza tractora más intensa ($E_m - E_K$; v. 32) para la corriente de K^+ que en la superficie opuesta, lo que permite su salida en dirección luminal (secreción). Este mecanismo es la cau-

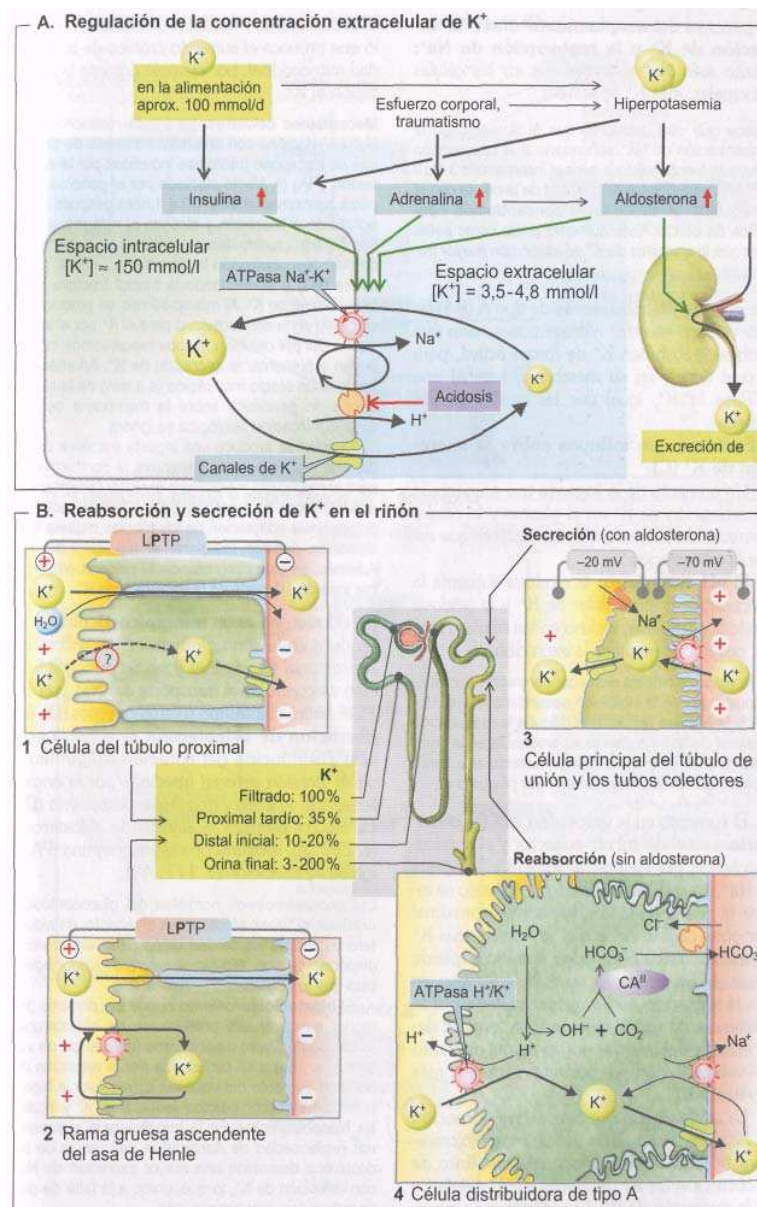


Tabla 7.17 Contenido en K^+ I

sa principal del **acoplamiento** entre la secreción de K^+ y la reabsorción de Na^+ : cuanto más Na^+ se reabsorba en las células principales, más K^+ se secreta.

Parece que otra causa es que el aumento en la concentración de Na^+ secundario a la reabsorción reduce la fuerza tractora para el intercambio $3 Na^+ / Ca^{2+}$ en la membrana basolateral de la célula con el consiguiente **aumento en la concentración citosólica de calcio**. Este aumento actúa como señal para que los canales de K^+ se *abran* con mayor frecuencia.

Las **células** distribuidoras de tipo A (B4) no sólo pueden secretar hidrogeniones, sino que también reabsorben K^+ de forma activa, para lo cual tienen en su membrana luminal una *ATPasa* HVK^+ , igual que las células basales gástricas.

Factores **que influyen sobre la excreción de K^+ (C)**:

1. Un aumento de la ingesta que aumenta la concentración de K^+ en el plasma y la célula, favoreciendo la fuerza química tractora que es estimula su secreción.
2. El **pH** sanguíneo: la alcalosis aumenta la concentración intracelular de K^+ y la acidosis aguda la disminuye, incluso en las células renales, por lo que modifica la excreción.

En la acidosis crónica dicha concentración aumenta de nuevo por a) la inhibición secundaria a la acidosis de la *ATPasa* $NaVK^+$ que dificulta la reabsorción proximal de Na^+ y aumenta su presencia en la orina distal (punto 3) y b) la hiperpotasemia resultante provoca la liberación de aldosterona (v. punto 4).

3. El aumento en la velocidad del **flujo** urinario a nivel del túbulo conectar y el conducto colector, por ejemplo al aumentar la ingesta de Na^+ , en la diuresis osmótica o cuando se inhibe la reabsorción de Na^+ a nivel proximal por otras causas, hace que se excrete más K^+ (v. efecto de determinados diuréticos pierde K^+ ; v. 173). La causa de este fenómeno es que la secreción de K^+ queda limitada por la existencia de una concentración luminal de terminada del mismo, por lo que el aumento de volumen/tiempo permite excretar más K^+ tiempo.

4. La aldosterona produce una **retención de Na^+ con incremento del volumen extracelular** (v. 184) con un moderado **aumento de la secreción de K^+** (aumenta el pH celular) y de la excreción de K^+ . La aldosterona aumen-

ta el número de moléculas de *ATPasa* Na^+/K^+ , lo que provoca el aumento crónico de la densidad mitocondrial, por ejemplo durante la adaptación al K^+ .

Mecanismos celulares. La mayor reabsorción de Na^+ se relaciona con una mayor síntesis de proteínas de transporte (proteínas inducidas por la aldosterona, *PIA*) (= efecto *mediado por el gelroma*: empieza aproximadamente 1/2 a 1 hora después de la aplicación o liberación y alcanza el máximo en varias horas). La aldosterona aumenta la reabsorción de Na^+ despolarizando la membrana luminal de la célula (B3) y aumentando la fuerza tractora para la secreción de K^+ . Al mismo tiempo se produce un aumento de la conductividad para el K^+ por el incremento del pH celular y ambos mecanismos contribuyen a aumentar la secreción de K^+ . Además, se produce un efecto muy rápido (s a min) de la aldosterona *no genómico* sobre la membrana celular, cuya significación fisiológica se ignora.

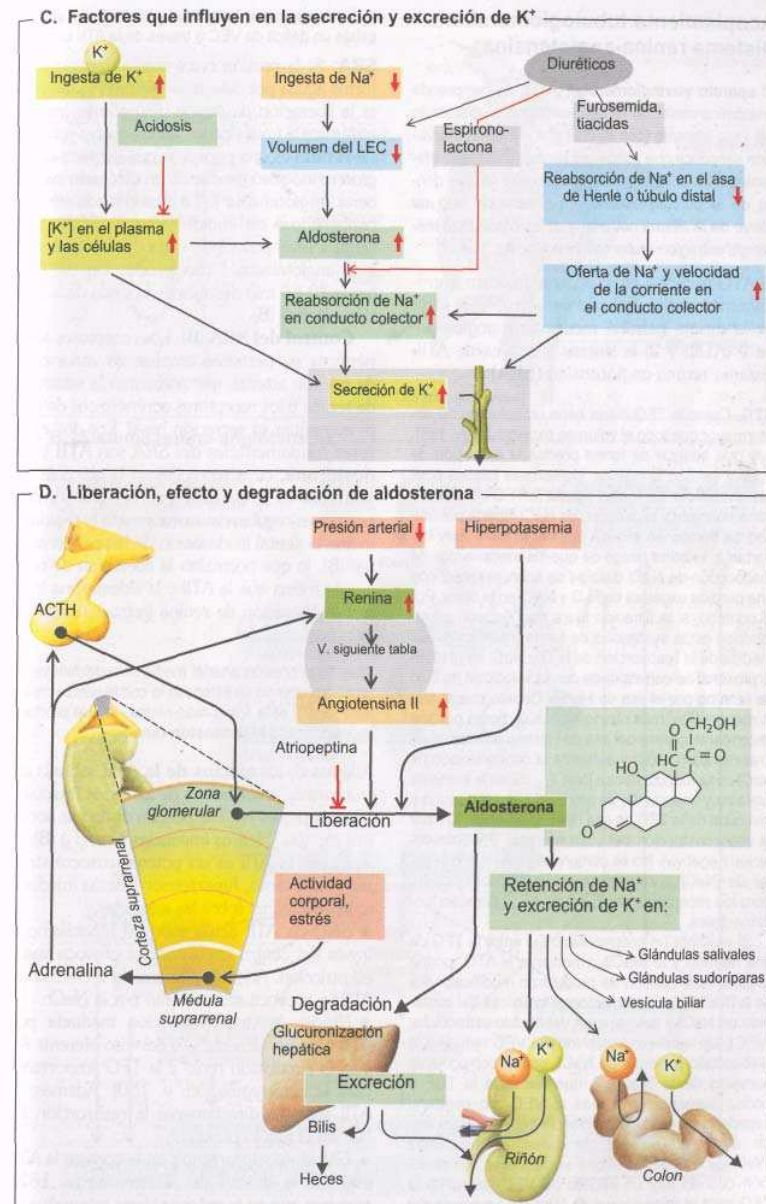
Cuando se produce una ingesta excesiva de K^+ durante mucho tiempo, disminuye la conductividad para el mismo del mecanismo excretor (**adaptación al K^+**). Incluso en presencia de una función renal reducida, esta adaptación de los tubulos todavía funcionantes permite recuperar el equilibrio del K^+ . Además, en esta circunstancia el colon puede asumir más de 1/3 parte de la excreción de K^+ .

La aldosterona es un mineralcorticoide y se produce en la **zona glomerular de la corteza suprarrenal** (D y v. 294 y s.). Su principal función es controlar el transporte del Na^+ y el K^+ en el riñón, el intestino y otros órganos (D). La liberación de aldosterona se estimula por: a) la **disminución del volumen sanguíneo** y de la **presión arterial** (mediada por la angiotensina II; v. 184) y b) la **hiperpotasemia** (D). La ACTH estimula la síntesis de aldosterona (v. 297, A), mientras que la **atriopeptina** (PAN) inhibe su liberación (v. 171, A4).

Las concentraciones normales del glucocorticoide cortisol no tienen efecto sobre el receptor de aldosterona, ya que las células diana de la aldosterona disponen de una *11 β -hidroxiesteroide-oxidoreductasa* que lo degradan a cortisona.

El hiperaldosteronismo puede ser **primario** (tumores suprarrenales productores de aldosterona: *síndrome de Conn*) o **secundario** (deficiencia de volumen; v. 184) y se caracteriza por la retención de Na^+ con aumento del volumen extracelular e hipertensión arterial con pérdida asociada de K^+ y alcalosis hipopotasémica. En la **insuficiencia suprarrenal** (*enfermedad de Addison*) la deficiencia de aldosterona determina una mayor excreción de Na^+ con retención de K^+ , lo que, unido a la falta de glu-

© 2011 Wolters Kluwer | www.wolterskluwer.com



Acoplamiento tubuloglomerular. Sistema renina-angiotensina

El aparato yuxttaglomerular (AYG; A) comprende anatómicamente: a) la zona próxima al glomérulo del vaso *aferente* (con células granulares de inervación simpática que contienen renina) y del vaso eferente; b) las denominadas *células de la mácula densa* de la porción ascendente gruesa del asa de Henle de la misma nefrona, y c) las células del mesangio extraglomerular (almohadilla; A).

El AYG participa en 1) el acoplamiento (*retroalimentación*) tubuloglomerular (RTG) *local* a la misma nefrona mediante la angiotensina II (ATII), y 2) la síntesis sistémica de ATII: sistema renina-angiotensina (SRA).

RTG. Como la TFG diaria tiene un volumen 10 veces mayor que todo el volumen extracelular (v. 168), hay que adaptar de forma precisa la excreción de agua y sal con la ingesta. Numerosas causas pueden modificar de forma aguda la TFG de una nefrona concreta y la cantidad de NaCl filtrada por unidad de tiempo en ella. Si el cambio fuera muy importante, existiría riesgo de que los mecanismos de reabsorción de NaCl distales se sobrepasaran, con una pérdida excesiva de H₂O y NaCl en la orina. Por el contrario, si la filtración fuera muy escasa, se tendrían estas sustancias de forma injustificada. La medida de la reabsorción de H₂O y NaCl en el túbulo proximal se corresponde con la velocidad de flujo de la orina por el asa de Henle. Cuanto menor sea la reabsorción, más rápido es el flujo por la porción ascendente gruesa del asa de Henle y la orina se diluye menos (v. 162) y aumenta la concentración de NaCl en la mácula densa [NaCl]_{MD}. Si este aumento fuera muy importante, se produciría una reducción e inversión de la TFG de esa nefrona en unos 10 s por la vasoconstricción del vaso aferente (retroalimentación negativa). No se comprende bien cómo la señal de [NaCl]_{MD} se traduce en la vasoconstricción, pero los *receptores de ATII* (tipo AT_{1a}) parecen fundamentales.

Si existiera un acoplamiento fijo entre la TFG de una nefrona y la [NaCl]_{MD} mediante el ATG, podría resultar fatal cuando se produjeran modificaciones de la [NaCl]_{MD} por alteraciones crónicas del contenido en NaCl y del volumen del líquido extracelular (VEC). Un aumento sostenido del VEC reduciría la reabsorción proximal de NaCl, con el consiguiente aumento de la [NaCl]_{MD}, que reduciría la TGF y podría aumentar aún más el VEC. Lo contrario sucedería en caso de deficiencia del VEC. Para evitar estas situaciones, la *curva de respuesta* [NaCl]_{MD}/TFG de la nefrona se desvía en una dirección cuando hay un exceso de VEC (aumenta la TFG para el mismo nivel de [NaCl]_{MD}) a través del

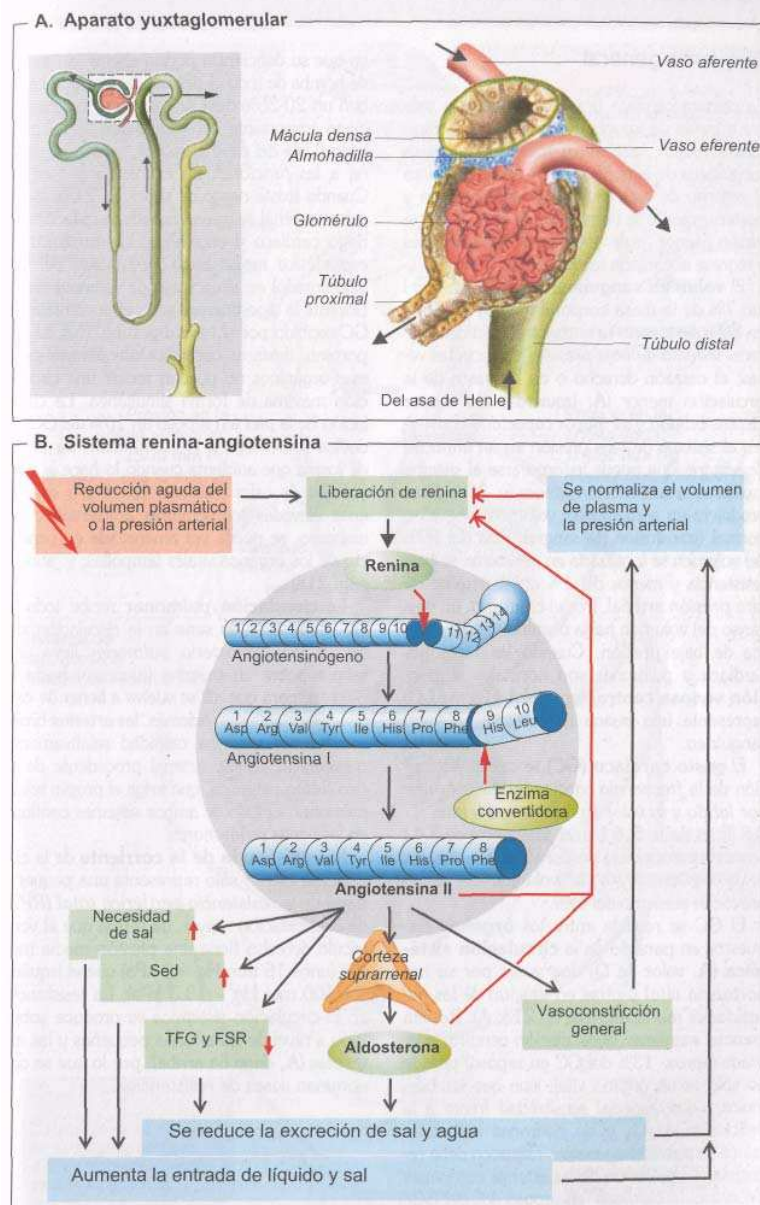
NO, mientras que lo hace en la contraria cuando existe un déficit de VEC a través de la ATM local.

SRA. Si la presión renal media disminuye de 1 forma aguda por debajo de 90 mm Hg, aumenta la liberación de renina y su concentración sistémica a través de los barosensores renales, i La **renina** es una peptidasa que degrada el an-J giotensinógeno producido en el hígado para li-J berar angiotensina /. La denominada enzima i conuertidora de angiotensina (= ECA), pre-i senté a nivel pulmonar, quita dos aminoácidos i a la angiotensina I con producción de **ATII** I (unos 30-60 min después de la caída de la presión arterial) (B).

Control del SRA (B). Los receptores adrenérgicos (X₁) permiten ampliar las variaciones de presión arterial, que aumentan la secreción de renina y los receptores adrenérgicos de tipo! pj aumentan su secreción basal. Los dos *efectores fundamentales del SRA* son **ATII** y aldosterona, cuya secreción en la glándula suprarrenal es estimulada por la ATII. Ambas hormonas regulan de forma directa (y rápida) o indirecta (lenta) la elevación de la presión arterial (B), lo que normaliza la liberación de renina, de forma que la ATII y la aldosterona inhiben la liberación de renina (retroalimentación negativa).

Cuando la presión arterial media sólo disminuye en un riñón (cuando se estenosa la correspondiente arteria renal), éste libera más renina, lo que produce la denominada hipertensión renal.

Además de los efectos de la **ATII** sobre la estructura del miocardio y de los vasos (mediada por receptores AT₂) se pueden distinguir acciones rápidas y lentas (mediadas por AT₁) (B): » Vasos: la ATII es un potente vasoconstrictor y, por tanto, *hipertensor* y actúa (mediante la endotelina) sobre las arteriolas. » SNC: la ATII actúa sobre el hipotálamo a través del centro circulatorio y provoca vasoconstricción. Además aumenta la secreción de ADH y provoca sed y apetito por la NaCl. » *ϕ Riñón*: la vasoconstricción mediada por ATII del vaso aferente y/o del vaso eferente regula la circulación renal y la TFG (importante para la autorregulación; v. 150). Además, la ATII estimula directamente la reabsorción de Na⁺ en el túbulo proximal. » *Glándula suprarrenal*: en la corteza la ATII estimula la síntesis de aldosterona (v. 182), mientras que en la médula libera adrenalina.



Corazón y circulación

Esquema general

La cámara cardíaca izquierda bombea la sangre a través de los vasos arteriales de la circulación mayor (sistémica) hacia los capilares sanguíneos de la periferia. Las venas permiten el retorno de esta sangre hacia el corazón y posteriormente se bombea a través de la circulación menor (*pulmonar*) hacia los pulmones y regresa al corazón izquierdo (A).

El **volumen** sanguíneo total es 4,5-5,5 l (un 7% de la masa corporal magra; (v. 88) y un 80% del mismo se encuentra en el denominado sistema de baja presión, es decir, las venas, el corazón derecho o en los vasos de la circulación menor (A, izquierda). Su mayor *distensibilidad* y su mayor capacidad convierten al sistema de baja presión en un *almacén de sangre*, que puede incorporarse al sistema mediante la constricción venosa (v. 218). Si se produjera un aumento del volumen sanguíneo normal (transfusión de sangre), más del 99% del volumen se localizaría en el sistema de baja resistencia y menos del 1% en el sistema de *alta presión* arterial. Por el contrario, un descenso del volumen haría disminuir el del sistema de baja presión. Cuando las funciones cardíaca y pulmonar son normales la **presión** venosa central (normal 4-12 cm H₂O) representa una buena medida del volumen sanguíneo.

El **gasto cardíaco (GC)** se calcula en función de la *frecuencia cardíaca* y del *volumen por latido* y su valor en reposo es 70 [ml·min⁻¹] · 0,8 [l], es decir, 5,6 l/min (una media de 3,4 l por m² de superficie corporal). Los aumentos de la frecuencia y/o del volumen por latido provocan aumento del GC.

El GC se reparte entre los órganos dispuestos en paralelo de la circulación sistémica (A, valor de Q) una vez por su importancia *vital* y otras en función de las necesidades momentáneas (v. 213, A). Resulta esencial mantener la circulación cerebral adecuada (aprox. 13% del GC en reposo) porque no sólo es un órgano vital, sino que también muestra una especial sensibilidad frente a la deficiencia de O₂ y las neuronas lesionadas nunca se pueden *regenerar*. Tampoco debe reducirse la circulación de, las arterias coronarias del *músculo cardíaco* (en reposo 4% del GC),

ya que su deficiencia podría alterar la función de bomba de todo el sistema. Los riñones reciben un 20-25% del GC, lo que representa un gasto importante en proporción a su peso (sólo 0,5% del peso corporal), ya que se destina a las *funciones de excreción y control*. Cuando existe riesgo de shock (v. 218), la circulación renal se ve amenazada para facilitar el riego cardíaco y encefálico. La musculatura *esquelética* recibe hasta 3/4 partes del GC (aumentado) en situaciones de esfuerzo físico. Durante la digestión aumenta el porcentaje del GC recibido por el tubo digestivo. Resulta importante destacar que estos dos últimos sistemas orgánicos no pueden recibir una circulación máxima de forma simultánea. La circulación de la *piel* (en reposo un 10% del GC) se dedica sobre todo a la eliminación de calor, de forma que aumenta cuando lo hace la producción de calor (esfuerzo físico) y/o existen unas elevadas temperaturas ambientales; sin embargo, se puede ver amenazada en beneficio de los órganos vitales (ampollas; v. shock, pág. 218).

La circulación pulmonar recibe todo el GC, conectado en serie en la circulación sistémica (A). La *arteria pulmonar* lleva una sangre pobre en oxígeno («venosa») hacia el pulmón, para que allí se vuelva a llenar de oxígeno («arterializar»). Además, las arterias bronquiales aportan una cantidad relativamente pequeña de sangre arterial procedente de la circulación sistémica, que irriga el propio tejido pulmonar. El flujo de ambos sistemas confluye en las venas pulmonares.

La resistencia de la corriente de la circulación menor sólo representa una pequeña parte de la resistencia *periférica total (RPT)* de la circulación mayor, de forma que el ventrículo derecho tiene una presión media menor (unos 15 mm Hg = 2 kPa) que el izquierdo (100 mm Hg = 13,3 kPa). La resistencia en la circulación sistémica se produce sobre todo a nivel de las arterias pequeñas y las arteriolas (A, derecha arriba), por lo que se denominan *vasos de resistencia*.

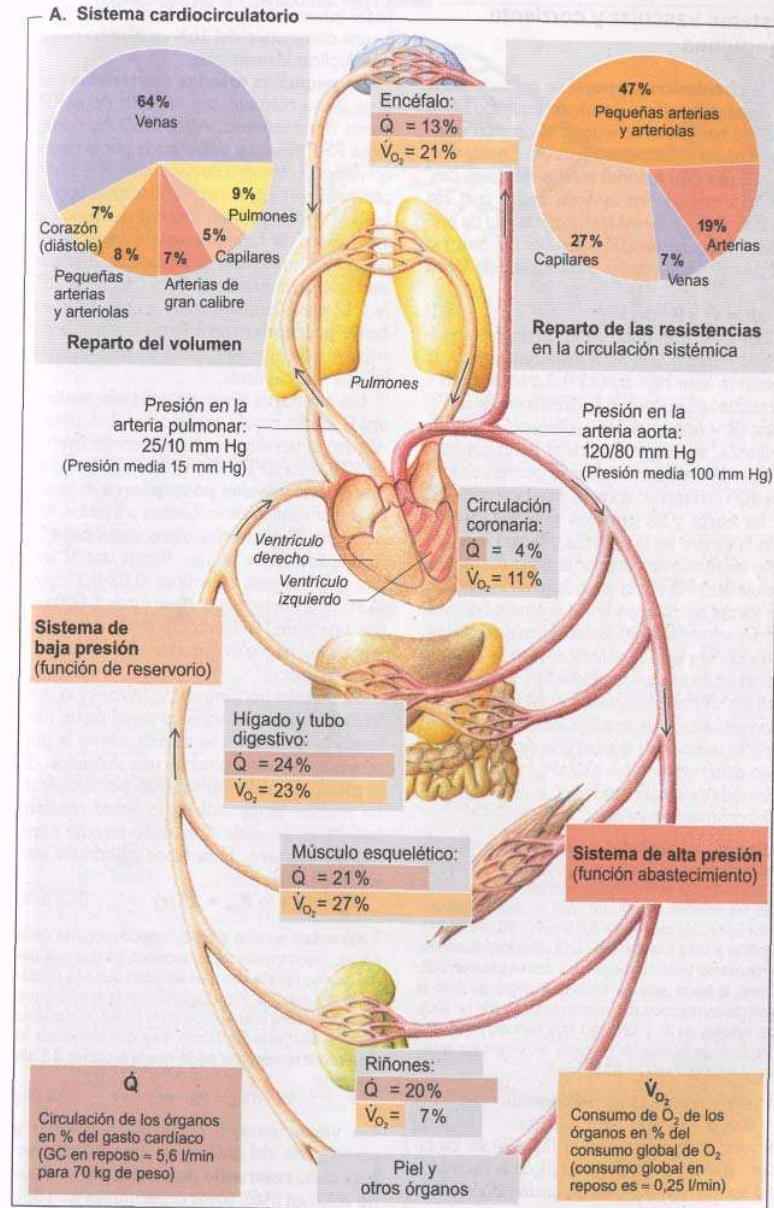


Tabla 8.1 Esquema general

Sistema vascular y corriente sanguínea

En la circulación **corporal** se produce salida de la sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta con posterior regreso al corazón derecho a través de las venas cava (A). En este proceso la **presión** arterial media disminuye desde 100 mm Hg en la aorta a 2-4 mm Hg (v. 206, A2), de forma que la **diferencia de presión arteriovenosa** (ΔP) vale unos 97 mm Hg (circulación pulmonar; v. 122). La **ley de Ohm** dice:

$AP = Q \cdot R \text{ (mmHg)}$ [8.1]
donde Q = intensidad de la corriente sanguínea ($l \cdot \text{min}^{-1}$) y R = resistencia frente a la corriente ($\text{mm Hg} \cdot \text{min} \cdot l^{-1}$). La ecuación 8.1 se puede aplicar tanto a la circulación de un órgano (R = resistencia de ese órgano) como a la sistémica, en la que Q sería el gasto cardíaco (GC; v. 186) y R las resistencias **periféricas totales** (RPT; en reposo unos $18 \text{ mm Hg} \cdot \text{min} \cdot l^{-1}$).

La aorta y las grandes arterias distribuyen la sangre en la periferia y tienen una **unión de fusión**: su pared se distiende durante la sístole (v. 190) por la elevada presión sistólica, de forma que una parte del volumen bombeado se «almacena» en la luz de mayor calibre. Cuando se cierra la válvula aórtica se relaja la pared de forma que mantiene el flujo de sangre incluso en diástole. La aorta y las arterias cambian en función de su adaptabilidad al volumen (que se reduce con la edad y se denomina también **disfensibilidad** = $\Delta V / \Delta P_m$) y la salida escalonada de sangre desde la raíz de la aorta hacia la corriente continua.

Velocidad e intensidad de la corriente (V y Q, respectivamente). Para una superficie cuadrada de la aorta de $5,3 \text{ cm}^2$ y una superficie conjunta de todas las arterias de 20 cm^2 (A5) se puede calcular para un GC en reposo de $5,6 \text{ l/min}$ ($= 93 \text{ cm}^3/\text{s}$) (durante la sístole y la diástole) una **velocidad media de la corriente** V_m 18 (aorta) y 5 cm/s (arterias; A3). Como la aorta sólo se llena de sangre durante la fase de contracción del ventrículo izquierdo (v. 190), los valores de V y Q en su raíz son muy superiores durante la misma (valores máximos en reposo: $V = 95 \text{ cm/s}$ y $Q = 500 \text{ cm}^3/\text{s}$).

Según la ley de Hagen-Poiseuille:

$$R = 8 \cdot l \cdot \eta / (\pi \cdot r^4) \quad [8.2]$$

el valor de la resistencia **a/flujo** (R) en los tubos depende de su **longitud** (l), de la viscosidad del líquido η (v. 92) y de la cuarta potencia del

radio interno del tubo (r^4). Según esta fórmula, una disminución del 16% en el radio permitiría duplicar la resistencia.

Las **pequeñas** arterias y arteriolas justifican en su conjunto casi un 50% de la RPT (vasos de resistencia, A1 y 187, A), porque dicha RPT está muy influenciada por el pequeño valor del diámetro de cada vaso ($R \propto 1/r^4$) y por su importante superficie cuadrada conjunta ($R \propto r^2$). La presión arterial disminuye en estos vasos de forma abrupta y cada pequeño cambio en el radio de las arterias o arteriolas tiene un importante efecto sobre la RPT (v. 212 y ss.). El diámetro de los vasos y el esfinter precapilar condicionan también la distribución de la sangre sobre las superficies de intercambio capilares.

Los **capilares** tienen un radio aún menor (y una R mucho mayor que las arteriolas), pero su número es tan elevado que sólo contribuyen en un 27% a la RPT (A1 y v. 187, A). En los capilares y las vénulas poscapilares se produce el intercambio de sustancias y líquidos, función para la cual estos vasos están especialmente adecuados ya que tienen una V muy baja (por su gran superficie; $0,02\text{-}0,1 \text{ cm/s}$) (A3) y una enorme **superficie** (unos 1.000 m^2) con una pared **delgada**. También resulta importante el pequeño diámetro interno de estos vasos (Laplace).

La presión **transmural** P_m [N/m^2] y la diferencia de presiones sobre la pared de un tubo hueco (= presión en su interior menos la presión que lo rodea) provoca una distensión de la pared, que debe ser tolerada por la misma. La tensión tangencial de la pared resultante T [N/m] depende de su radio interno r [m]: **ley de Laplace**. Para tubos cilíndricos esta ley se enuncia:

$$P_{ta} = T/r \quad (\text{o } P_{tm} = 2T/r) \quad [8.3 \text{ a/b}]$$

T representa en este caso la tensión conjunta de la pared, que depende de su espesor, ya que una pared gruesa resiste con más facilidad que una delgada la misma P_m . Para determinar la tensión que se ejerce sobre la superficie de la pared (o lo que es igual el desgaste en N/m^2), hay que introducir el espesor de la misma w , por lo que la ecuación 8.3 a/b quedaría:

$$P_m = S \cdot w/r \quad (\text{o } P_m = 2S \cdot w/r) \quad [8.4 \text{ a/b}]$$

Las **venas** recogen la sangre de retorno y como parte del sistema de baja presión actúan como reservorio de sangre por su elevado volumen (A6): vasos capacitantes (v. 186).

A. Propiedades de las divisiones vasculares

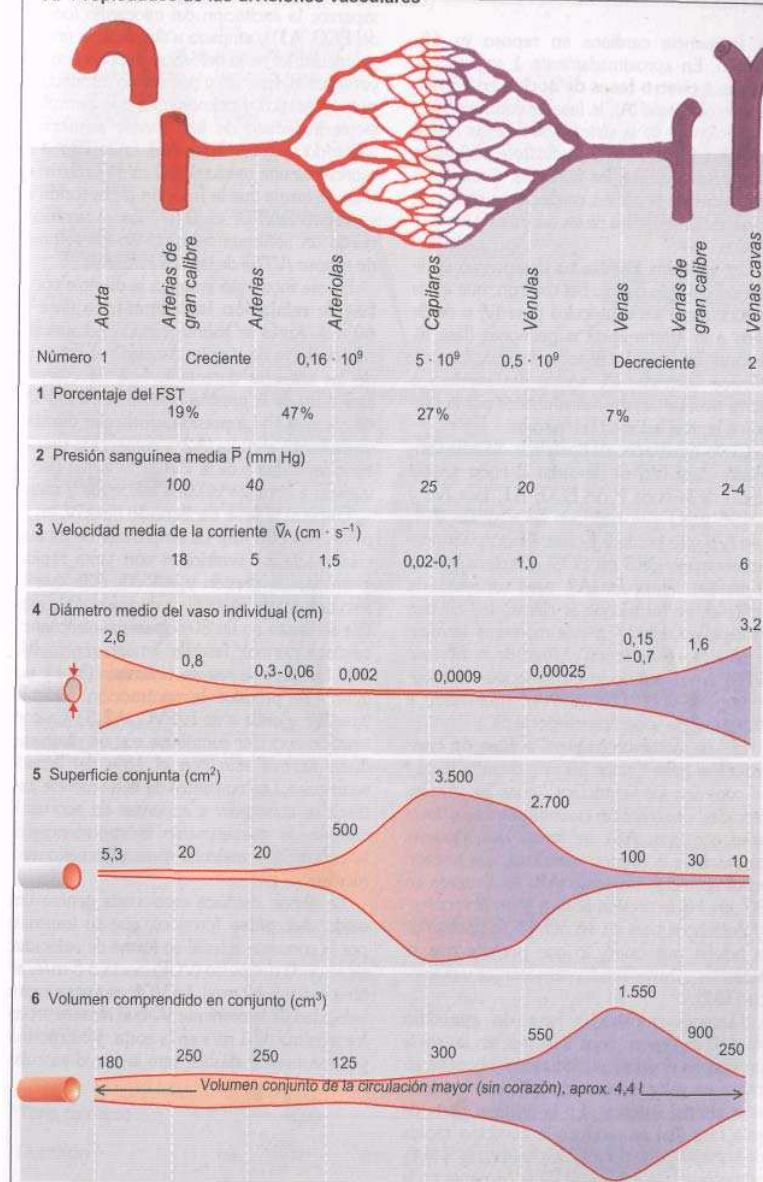


Tabla 8.2 Sistema vascular y corriente sanguínea

Fases de acción del corazón

La frecuencia cardíaca en reposo es 60-80/min. En aproximadamente 1 segundo se producen **cuatro fases de acción** en los ventrículos cardíacos (A), la fase de contracción (I) y eyección (II) de la **sístole** y la fase de relajación (III) y llenado (IV) de la **diástole**, al final de la cual se contraen las aurículas. Estas fases mecánicas de la acción cardíaca dependen de la excitación eléctrica de las aurículas y los ventrículos.

Las válvulas cardíacas determinan la dirección del flujo dentro del corazón, que es de las aurículas a los ventrículos (fase IV) y desde éstos a la arteria aorta o pulmonar (fase II). Durante las fases I y III todas las válvulas permanecen cerradas (A, arriba). La apertura o cierre valvular vienen determinados por la presión a ambos lados de las mismas.

Ciclo cardíaco. Al final de la diástole ventricular (fase IVc) se descarga el nodo sinusal (inicio de la onda P del ECG; A1, fase IVc y v. 196 y ss.) y se contraen las aurículas (A4, fase IVc) y se produce la estimulación ventricular (complejo QRS del ECG). Empieza a subir la presión ventricular (A2, azul) superando la auricular, de forma que se cierran las válvulas tricúspide y mitral. En este momento termina la diástole y el **volumen al final de la diástole** (VFD) en el ventrículo en situación de reposo supone unos 120 ml (A4), equivalente a 70 ml/m² de superficie corporal (SC).

En ese momento empieza la **fase** de contracción (fase I, unos 50 ms), durante la cual se contraen los ventrículos (todas las válvulas cerradas: contracción isovolumétrica: *primer tono cardíaco*; A6), de forma que aumenta con rapidez la presión ventricular. La presión en el ventrículo izquierdo (A2, azul) supera en 80 mm Hg la presión aórtica (y en el ventrículo derecho supera en 10 mm Hg la presión de la arteria pulmonar), lo que permite que se abran las válvulas semilunares (aórtica y pulmonar) (A2).

Después empieza la **fase** de eyección (fase II, en reposo unos 210 ms), en la que la presión en el ventrículo izquierdo y la aorta alcanza un valor máximo de 120 mm Hg (presión arterial sistólica). En la primera parte de esta fase (Ha) se produce la eyección rápida de la mayor parte del volumen sistólico (VS) (A4), aumentando la intensidad de la corriente en la

raíz aórtica hasta el máximo (A5). Después desaparece la excitación del miocardio (onda T del ECG, A1) y empieza a disminuir la presión ventricular (el resto del VS se expulsa con mayor lentitud, fase Hb) y por último disminuye la presión aórtica y pulmonar, lo que permite el cierre inmediato de las válvulas semilunares (segundo tono cardíaco; A6). En reposo el VS representa una media de 80 ml (47 ml/m² de SC), de forma que la **fracción de eyección** en reposo (VS/VFD) es 0,67. En el ventrículo queda un **volumen tetesistólico** I= **volumen de reposo** (VTS) de unos 40 ml (A4).

En ese momento empieza la diástole con la fase de relajación isovolumétrica (fase III, 60 ms). Antes se habrán llenado las aurículas por el efecto de succión asociado al descenso de las **válvulas** durante la fase de eyección (descenso de la **presión venosa central** (PVC) de c a x; A3). La presión ventricular disminuye de forma abrupta (A2) y aumenta la presión auricular (onda v de la PVC), de forma que se vuelven a abrir las válvulas tricúspide y mitral.

Empieza la **fase** de llenado (fase IV, en reposo unos 500 ms). La sangre sale de las aurículas hacia los ventrículos con tanta rapidez (disminuye la presión y la PVC; A3), que en sólo una cuarta parte de la duración de la diástole se llenan en un 80% (para una frecuencia cardíaca normal; fase de llenado rápido IVa; A4). Después se retrasa el llenado (FVb) y por último se produce la **contracción auricular** (fase IVc y onda a de la PVC; A2,3). La contracción auricular contribuye con un ritmo cardíaco normal sólo con el 15% del llenado ventricular. Los aumentos de la frecuencia cardíaca se consiguen a expensas de acortar la diástole, lo que aumenta la importancia de la contracción auricular para el llenado ventricular.

La acción cardíaca escalonada genera una onda del **pulso** (presión), que se transmite por la corriente arterial en forma de **velocidad de la onda del pulso** (VOP) (aorta 3-5 m/s, arteria radial 5-12 m/s). La VOP es mayor que la velocidad de la corriente V, que alcanza un valor máximo de 1 m/s en la aorta, y cuanto mayor sea menos elástica será la pared vascular.

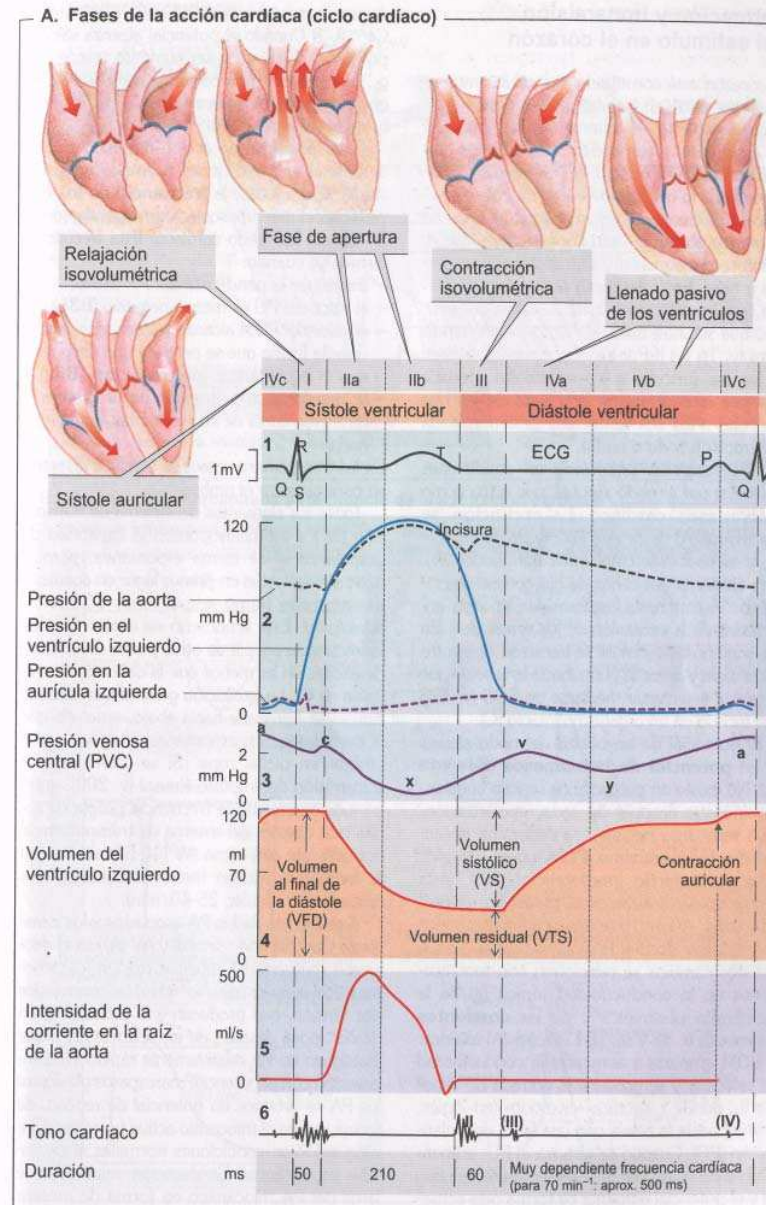


Tabla 8.3 Ciclo cardíaco

Formación y transmisión del estímulo en el corazón

El corazón está constituido por células musculares que elaboran y transmiten impulsos excitatorios (*sistema de generación y conducción de estímulos*) y responden a los mismos con una contracción (*trabajo del miocardio*). A diferencia de lo que sucede en el músculo esquelético, el estímulo se origina dentro del mismo órgano: autorritmo o autonomía del corazón. El miocardio auricular y ventricular se comportan a nivel funcional como un sincitio, de forma que las células no están aisladas entre sí, sino que se unen mediante uniones en *hendidura* (v. 16 y s.). Por eso, un estímulo originado en las aurículas o los ventrículos produce siempre la contracción completa de las dos aurículas o los dos ventrículos (la denominada contracción todo o nada).

El corazón es estimulado en condiciones normales por el nodo *sinusal*, que actúa como **marcapasos cardíaco**. La excitación se transmite (A) desde este nodo a las dos aurículas y al nodo auriculoventricular (nodo AV), para continuar por el *haz de His* con sus dos ramas de Tawara hasta las *fibras de Purkinje*, encargadas de la excitación de los ventrículos. En estos últimos el estímulo se transmite de dentro hacia fuera y desde la punta hacia la base, lo que se puede determinar mediante un ECG (v. 196 y s.) incluso en un organismo intacto (C).

El potencial de las células del nodo sinusal es un potencial de **marcapasos** (B1, arriba). No existe un potencial de reposo constante, sino que después de cada repolarización, cuyo valor más negativo se denomina *potencial diastólico máximo* (PDM, unos -70 mV), sigue aumentando (prepotencial, PP) hasta que se vuelve a alcanzar el *potencial umbral* (PU, unos -40 mV) y se desencadena un nuevo potencial de acción (PA).

Estos cambios se relacionan con modificaciones en la conductividad iónica (*g*) de la membrana plasmática y de las corrientes iónicas (*I*; v. 32 y ss.) (B1, abajo). Al alcanzar el PDM empieza a aumentarla conductividad no selectiva y se produce la entrada de cationes [*I_i*, donde *f* significa «divertido» (en inglés, *funny*)] hacia la célula con una lenta despolarización (PP). Cuando se alcanza el PU, aumenta el valor de *g_{Ca}* de forma relativamente rápida y el potencial aumenta de forma más acusa-

da por la mayor intensidad de la corriente de Ca^{2+} (*I_{Ca}*). Cuando el potencial alcanza valores positivos, se produce un aumento intenso de *g_K*, que provoca una corriente de salida de *I_K*, que repolariza de nuevo la célula marcapasos hasta el valor del PDM.

Cada potencial de acción del nodo sinusal determina en condiciones normales un latido cardíaco, por lo que la frecuencia de los **impulsos** del marcapasos se corresponde con la frecuencia del latido cardíaco. Esta frecuencia disminuye cuando:

- disminuye la *pendiente del PP* (B3a),
- el valor del PU es menos negativo (B3b),
- el valor del PDM alcanza valores más negativos, de forma que se produce una despolarización espontánea «más profunda» (B3c) o
- la repolarización después de un potencial de acción cursa de un modo más lento (aplanada).

En los tres primeros casos se produce un retraso para alcanzar el umbral.

Todos los elementos del sistema de transmisión de los estímulos poseen la capacidad de despolarizarse de forma espontánea, pero el nodo sinusal actúa en primer lugar en condiciones normales (ritmo sinusal: unos 60-100 latidos/min). Este fenómeno se explica porque la frecuencia propia de otras partes del sistema de excitación es menor que la del nodo sinusal (tabla en C). La excitación generada en el nodo sinusal se transmite hacia abajo, antes de que la despolarización espontánea alcance el valor umbral en dicha zona. Si se interrumpe la transmisión del impulso sinusal (v. 200), entra en funcionamiento la frecuencia propia de zonas más distales del sistema de transmisión: el corazón late con ritmo AV (40-55/min) o con la frecuencia incluso menor del marcapasos terciario (ventricular, 25-40/min).

A diferencia de los PA asociados a los canales de Ca^{2+} del nodo sinusal y AV (A), en el miocardio ventricular y auricular existen los denominados canales de IVa^{+} rápidos controlados por tensión, que producen una entrada rápida de Na^{+} poco después de empezar el PA y que consiguen un PA relativamente rápido en comparación con el potencial marcapasos (A). Entre los PA se produce un potencial de reposo, de forma que en el miocardio activo no se produce ningún PP en condiciones normales ni excitación espontánea. La duración relativamente larga del PA miocárdico en forma de *meseta*

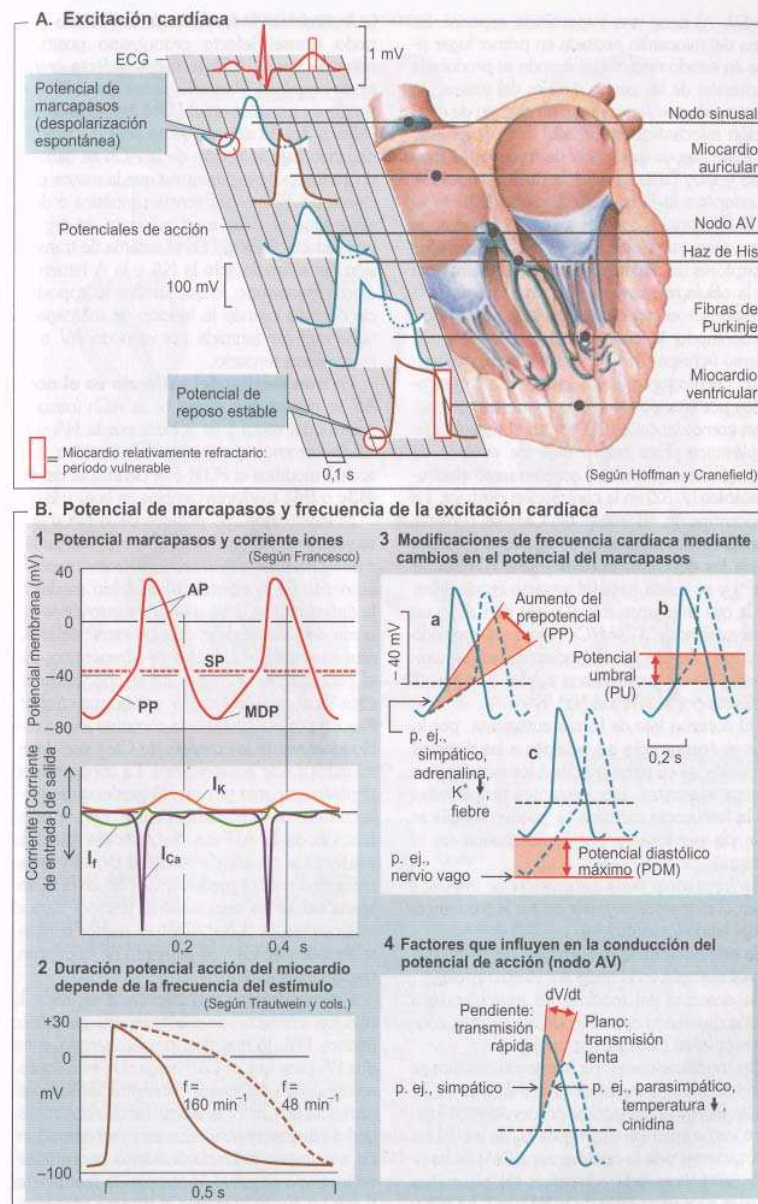


Tabla 8.4 Formación y transmisión del estímulo I

(v. 59, A) tiene una importancia especial. La zona del miocardio excitada en primer lugar sigue en estado refractario, cuando se produce la excitación de las partes distales del mismo, lo que impide que se produzca un circuito de excitación miocárdica (*reentrada*). Este fenómeno se mantiene en presencia de frecuencias muy altas y muy bajas, porque la *duración del PA se adapta a la frecuencia cardíaca* (B2).

El PA abre los canales de Ca^{2+} controlados por potencial (asociados con los denominados receptores de dihidropiridina) de la membrana de la célula miocárdica, de forma que el Ca^{2+} entre desde el espacio extracelular (v. 63, B3), aumentando la concentración citosólica del mismo («chispa» de Ca^{2+}); este efecto, denominado *gatillo*, abre los canales de Ca^{2+} controlados por ligando sensibles a rianodina que actúan como depósito de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico. Este nuevo flujo de entrada de Ca^{2+} al citosol permite el acoplamiento electromecánico (v. 62) en la contracción cardíaca. La concentración citosólica de Ca^{2+} se controla mediante el transporte retrógrado del mismo hacia los depósitos (mediante una ATPasa de Ca^{2+}) y su salida hacia el espacio extracelular, de la que se ocupan una ATPasa de Ca^{2+} y un intercambiador $3\text{Na}^+\text{Ca}^{2+}$, que es regulado de forma directa por el gradiente electroquímico de Na^+ en la membrana celular y de forma indirecta por la ATPasa Na^+K^+ .

El corazón late de forma autónoma, por lo que su **frecuencia** se adapta a las distintas necesidades en parte gracias a los nervios cardíacos *eferentes*. Las siguientes propiedades de la frecuencia cardíaca se pueden modificar por vía nerviosa (y por la adrenalina en el plasma):

- la *frecuencia* de la generación de impulsos en el marcapasos y, por tanto, la frecuencia del latido (cronotropía),
- la *velocidad de la transmisión del estímulo*, por ejemplo en el nodo AV (dromotropía),
- la potencia del movimiento muscular para una distensión determinada, es decir, la contractilidad cardíaca (inotropía).

Estas modificaciones en la frecuencia cardíaca se desencadenan a través de la acetilcolina (ACh) de las fibras parasimpáticas del nervio vago (unidas a los receptores colinérgicos M_2 de las células marcapasos) y de la noradrenalina (NA) de las fibras simpáticas y la adrenalina (A) plasmática (unidas a los receptores β_1 ; v. 84 y ss.). La NA y

la A aumentan la frecuencia del latido en el nodo sinusal (efecto cronotrope positivo), mientras que la ACh la reduce (efecto cronotrope negativo). Para ello aumentan el PP y se producen cambios en el PDM del nodo sinusal (B3a o 3c). El aplanamiento del PP y el PDM negativo bajo la acción de la ACh se deben a un aumento de g_K , mientras que la mayor pendiente del PP por influencia simpática o de la adrenalina se debe a un aumento de g_{Ca} y a una reducción de g_K . En el sistema de transmisión del estímulo sólo la NA y la A tienen un efecto cronotrope, lo que justifica su importancia decisiva cuando la función de marcapasos tiene que ser asumida por el nodo AV o un marcapasos terciario.

La transmisión del estímulo en el nodo AV se retrasa por acción de la ACh (rama izquierda del vago) y se acelera por la NA y A: efectos dromotropos negativo y positivo. Esta acción modifica el PDM y la pendiente del PA (B3c o B4), mediante cambios en la g_K y la g_{Ca} .

El efecto inotrope positivo de la NA y la A se ejerce de forma directa sobre el miocardio, a diferencia del efecto crono y dromotrope. El aumento de la contractilidad (sin modificar la distensión) se debe a un *aumento de la entrada de Ca^{2+}* desde el espacio extracelular desencadenada por el efecto *padrenérgico*, con el consiguiente aumento de la concentración citosólica de Ca^{2+} en la célula miocárdica. Resulta posible inhibir esta corriente iónica con bloqueantes de los canales de Ca^{2+} (los denominados calcio antagonistas). La contractilidad también aumenta por un *PA prolongado* (con un retraso de la corriente de Ca^{2+}) y por la inhibición de la ATPasa Na^+K^+ , por ejemplo mediante el *glucósido cardíaco* digital y la estrofantina (menor gradiente de Na^+ en la membrana celular $\Rightarrow$ menor fuerza tractora para el intercambiador $3\text{Na}^+\text{Ca}^{2+}$ $\Rightarrow$ menor corriente de salida de Ca^{2+} $\Rightarrow$ aumento de su concentración citosólica).

Cuando disminuye la frecuencia cardíaca, la relación corriente de Ca^{2+} /tiempo es menor (menos PA), lo que deja mucho tiempo entre dos PA para que el Ca^{2+} salga. De este modo, se consigue una menor concentración citosólica media de Ca^{2+} y se mantiene una contractilidad relativamente baja. En este mecanismo influye de forma indirecta el sistema parasimpático inotrope negativo (*inotropía de frecuencia*) y con un efecto contrario el sistema simpático.

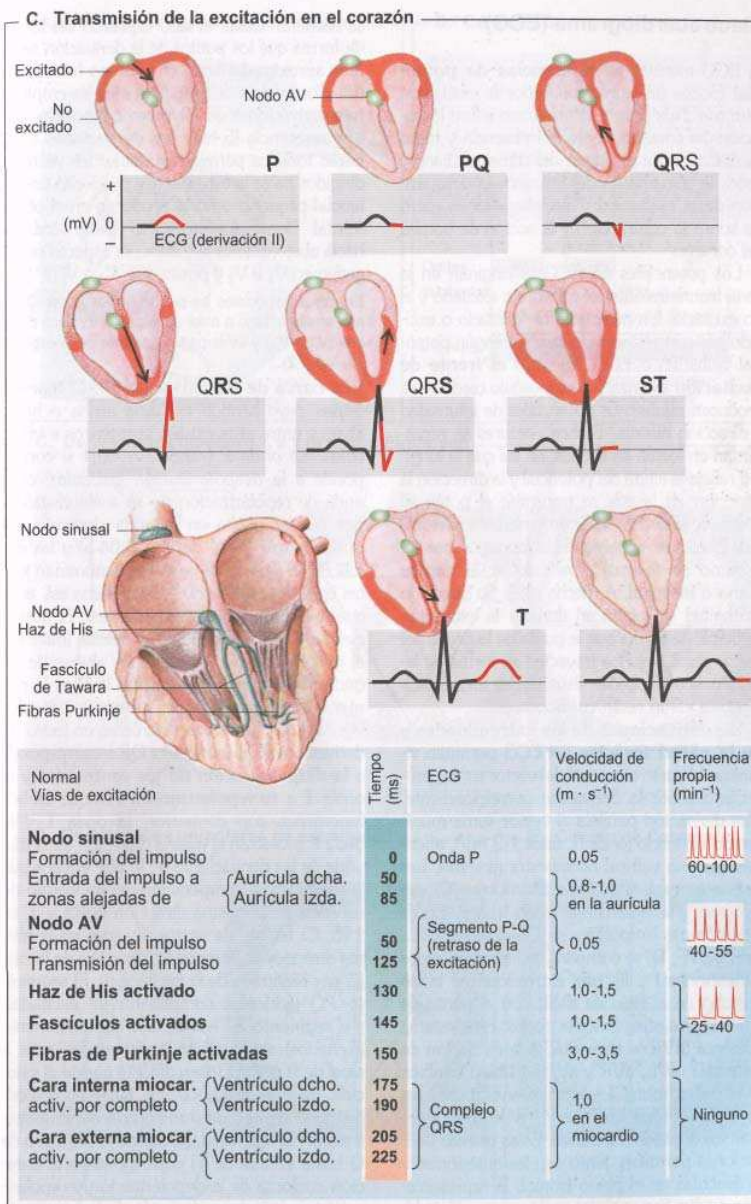


Tabla 8.5 Formación y transmisión del estímulo II

Electrocardiograma (ECG)

El ECG muestra las diferencias de potencial (pocos mV) producidas por la excitación cardíaca. Nos aporta información sobre la posición del corazón, sobre la frecuencia y ritmo cardíaco, sobre el origen del ritmo cardíaco y sobre la transmisión del impulso, la desaparición de la excitación y sus alteraciones, pero no sobre la contracción y la acción de bomba del corazón.

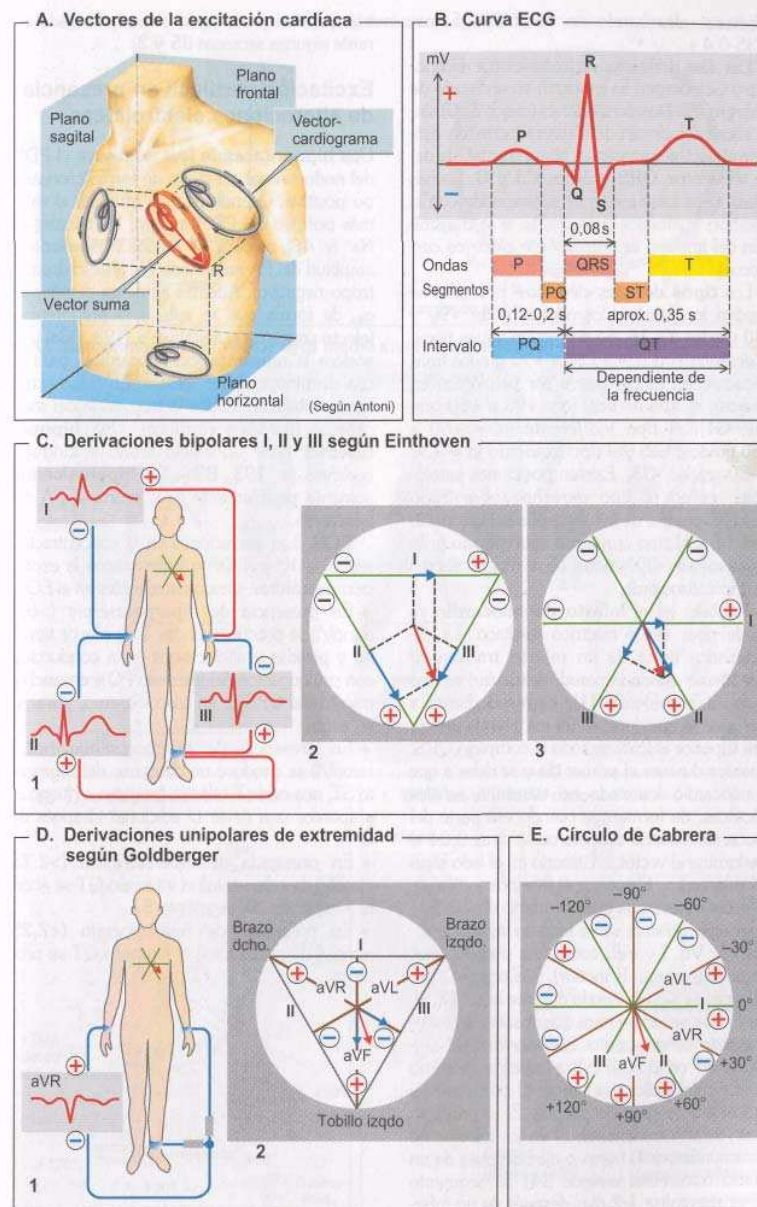
Los potenciales del ECG se originan en la zona fronteriza entre el miocardio excitado y el no excitado. Un miocardio no excitado o excitado por completo no determina ningún potencial visible en el ECG. Mientras el frente de excitación avanza por el músculo cardíaco se producen numerosos potenciales de intensidad y dirección distinta. Dichos *vectores* se representan en forma de flechas, en las que la longitud refleja la altura del potencial y la dirección la dirección en la que se transmite el potencial (punta de la flecha: +). Los numerosos vectores individuales se suman entre sí (como un paralelogramo de fuerzas) para calcular el vector suma o integral (A, flecha roja). Su dirección y longitud se modifican durante la excitación cardíaca, de forma que la punta de la flecha del vector suma describe trayectos en forma de lazos (A), que se pueden visualizar de forma oscilográfica en un uectorcardiograma.

Las derivaciones de las extremidades y de la pared torácica del ECG permiten visualizar el curso temporal del vector suma, proyectado sobre la derivación correspondiente. Una derivación paralela al vector suma muestra todo el latido (onda R, unos 1-2 mV), mientras que una vertical no muestra ninguno. Las derivaciones I, II y III de Einthoven (C) son bipolares y se sitúan en el plano frontal. En las derivaciones unipolares de Goldberger (aVL, aVR y aVF, D) se compara, a diferencia de las derivaciones I a III, una extremidad (el brazo derecho en el caso de aVR) con el punto de unión de los otros dos electrodos. Este sistema aumenta (aVR = aumentado) la oscilación de las ondas. aVL, aVR y aVF se sitúan también en el plano frontal. Las derivaciones unipolares de la pared torácica V₁ a V₆ (Wilson; F) se sitúan en el plano horizontal. Estas últimas derivaciones permiten, junto con las anteriormente descritas en el plano frontal, la representación tridimensional del vector suma. V₁ a V₆

se numeran desde el lado izquierdo del tórax, de forma que los puntos de la derivación se sitúan aproximadamente en el plano horizontal (F). Como electrodos indiferentes se emplean tres derivaciones de miembro conectadas con una resistencia (5 k Ω). Las derivaciones de la pared torácica permiten visualizar los vectores dirigidos hacia la espalda, que producen un potencial pequeño o no lo producen en el plano frontal. Como el vector QRS medio se dirige hacia abajo, izquierda y atrás, su aspecto es negativo en V₁ a V₃ y positivo en V₅ y V₆.

En casos especiales se pueden colocar derivaciones en el esófago a nivel de la pared torácica derecha (V₁ a V₆) y de la parte izquierda de la espalda (V₇-V₉) (F2).

Una *curva* de ECG (B y v. 195, C) muestra ondas cuyo sentido es hacia arriba o hacia abajo y entre ellas existen segmentos e intervalos. La onda P (<0,3 mV, <0,1 s) corresponde a la despolarización auricular, cuya onda de repolarización no se suele visualizar por quedar oculta en la onda siguiente. La onda Q (mV <1/4 de R, <0,04 s) y las ondas R y S (R + S >0,6 mV) se denominan juntas *complejo QRS* (<0,1 s) (se llama así, aunque falte uno de los componentes). El potencial del vector QRS medio se calcula (mirando el gráfico) como la suma de las alturas de las ondas Q, R y S (por definición la R es la primera onda positiva del complejo, lo que significa que ésta no es sincrónica en todas las derivaciones). El complejo QRS corresponde a la *despolarización de los ventrículos* y la onda T a su *repolarización*. Aunque ambos fenómenos son contrarios, la onda T y la onda R muestran la misma dirección en la mayoría de las derivaciones +, lo que implica que la excitación y recuperación del miocardio no suceden en la misma dirección (QRS y T en 195, C: flechas de vector dirigidas en la misma dirección a pesar de la inversión de la carga por reentrada de la excitación). El segmento PQ (aurículas completamente excitadas) y el segmento ST (ventrículos completamente excitados) se localizan aproximadamente a nivel de 0 mV. El *intervalo PQ* (desde el principio de P al de Q; <0,2 s; B) se corresponde con el tiempo de transmisión aurículo-ventricular. El *intervalo QT* (desde el principio de Q hasta el final de T) corresponde a la duración conjunta de la depolarización y repolarización ventricular y depende de la frecuencia



cardíaca, alcanzando un valor de 75/min 0,35-0,4 s.

Las seis derivaciones frontales (de Einthoven y Goldberger) se muestran en el *círculo de Cabrera* (E). Dos derivaciones (mejor 3; G) sincrónicas del círculo de Cabrera permiten estimar el vector suma en el plano frontal, es decir, el vector QRS medio (C3 y G, flechas rojas), cuya localización se corresponde con la posición anatómica del corazón si la transmisión del impulso es normal (*«eje eléctrico cardíaco»*).

Los tipos de «ejes eléctricos» normales se pueden localizar en los adultos entre +90 y -30 grados (G, H). Se distinguen varios tipos: el *derecho* con $\alpha = +120$ a +90 grados (más frecuente en niños, puede ser patológico en adultos), el *tipo vertical* ($\alpha = +90$ a +60 grados; G1), el *tipo indiferente* ($\alpha = +60$ a +30 grados; G2) y el *tipo izquierdo* ($\alpha = +30$ a -30 grados; G3). Existen posiciones patológicas, como el *tipo derecho sobregirado* (> +120 grados) de la hipertrofia del ventrículo derecho y el *tipo izquierdo sobregirado* (más negativo que -30 grados) de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

También en el infarto de miocardio se puede girar el eje eléctrico cardíaco. La característica típica de un *infarto transmural* (que afecte a toda la pared ventricular) es una onda Q patológica (II), correspondiente a una onda Q que dure >0,04 ms y tenga una altura superior al 25% de todo el complejo QRS. Aparece durante el primer día y se debe a que el miocardio lesionado no transmite señales eléctricas, de forma que cuando esa parte del miocardio debería despolarizarse (tras 0,04 s) predomina el vector excitatorio en el lado sano del miocardio. El «vector 0,04» nos indica «la zona del infarto», ya que un infarto de la pared anterior se observa sobre todo en las derivaciones V5, V6, I y aVL como una onda Q muy negativa (con una R menor). Las ondas, Q patológicas se siguen viendo durante años (12,3), por lo que no sirven para diagnosticar un infarto agudo de miocardio. El *descenso del segmento ST* en el ECG indica isquemia, pero no muerte miocárdica y aparece: 1) por isquemia miocárdica (angina de pecho); 2) al principio de un infarto transmural; 3) en los infartos no transmurales, y 4) horas o días después de un infarto transmural antiguo (14). El segmento ST se normaliza 1-2 días después de un infar-

to, mientras que la onda T queda alterada durante algunas semanas (15 y 2).

Excitación cardíaca en presencia de alteraciones electrolíticas

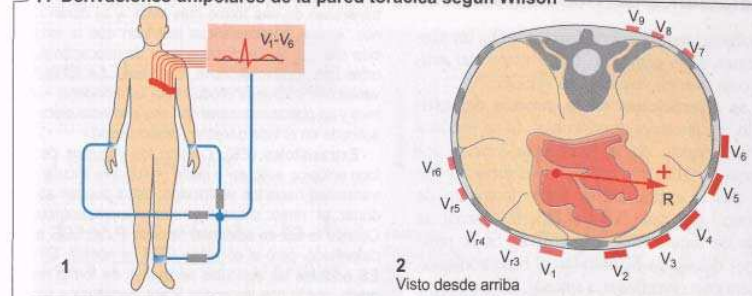
Una hipopotasemia leve disminuye el PDM del nodo sinusal actuando de forma cronotrope positiva. Cuando es más intensa, el valor más positivo del PDM inactiva los canales de Na^+ (v. 46), es decir, se reduce la pendiente y amplitud del PA en el nodo AV (efecto dromotropo negativo). Además aumenta el valor de g_K , de forma que se aplanan el prepotencial (efecto cronotropo negativo; v. 193, B3a) y se acelera la repolarización miocárdica, para lo cual disminuye el Ca^{2+} celular. En casos extremos también se reduce la frecuencia del marcapasos (*parálisis cardíaca*). Una hipopotasemia tiene un efecto crono e inotropo positivos (v. 193, B3a). La hipercalcemia aumenta posiblemente g_K y acorta el PA del miocardio.

ECG. Las alteraciones en la concentración sérica del K^+ y el Ca^{2+} pueden alterar la excitación miocárdica, siendo visualizables en el ECG: * En presencia de hiperpotasemia (>6,5 mmol/l) se producen ondas T de mayor tamaño y picudas y alteraciones de la conducción con prolongación del intervalo PQ y ensanchamiento del QRS y, en caso extremo, parar el corazón.

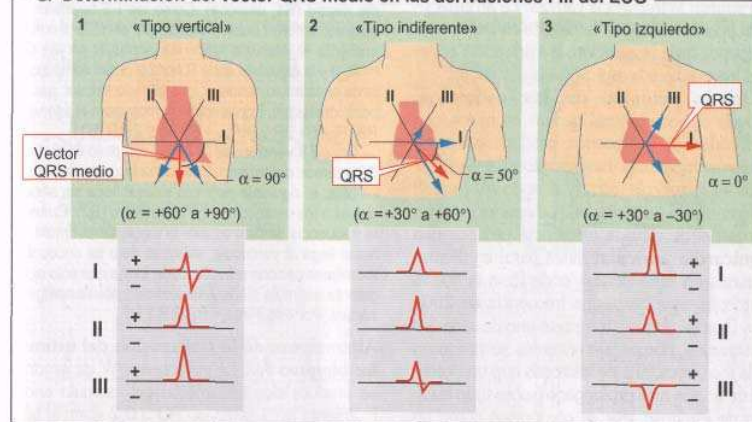
» En presencia de hipopotasemia (<2,5 mmol/l) se produce un descenso del segmento ST, una onda T bifásica (primero +, luego -) y aparece una onda U adicional (después de la η).

» En presencia de *hipercalcemia* (>2,75 mmol/l de calcio total) el intervalo QT se acorta a expensas del segmento ST » En presencia de hipocalcemia (<2,25 mmol/l de calcio total) el intervalo QT se prolonga.

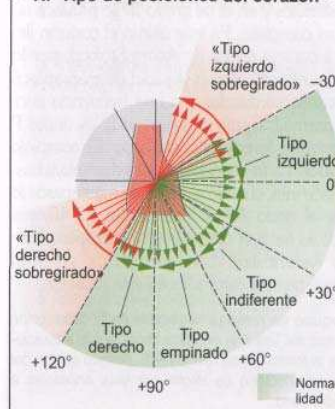
F. Derivaciones unipolares de la pared torácica según Wilson



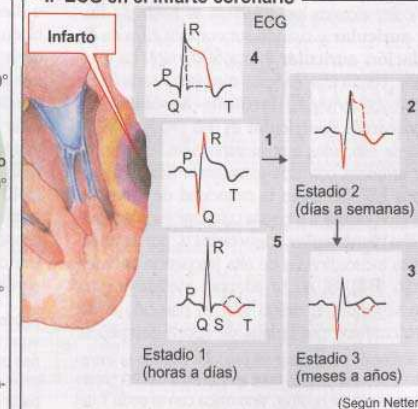
G. Determinación del vector QRS medio en las derivaciones I-II del ECG



H. Tipo de posiciones del corazón



I. ECG en el infarto coronario



Relación presión-volumen en el ventrículo cardíaco

La relación entre la *longitud* y la potencia de un músculo (v. 66 y s.) se corresponde a nivel cardíaco con la relación entre el *volumen ventricular* (longitud muscular) y la presión ventricular (potencia). Si se representa esta relación durante una contracción muscular completa, se obtiene el diagrama presión/volumen, que se corresponde con el diagrama de trabajo del corazón (Frank, 1895) (A1, puntos A-D-S-V-A para el ventrículo izquierdo).

Para **construir el diagrama de trabajo** son necesarias las siguientes curvas presión/volumen: » La **curva de retracción elástica**. Muestra la presión que producen de forma pasiva (sin contracción muscular) diversos volúmenes de llenado ventricular (A1 y A2, curva azul). » La **curva de máximo iso-volumétrico** (A1 y A2, curva verde). Se calcula (a nivel experimental) para distintos volúmenes de llenado, como la **máxima potencia desarrollada** por el ventrículo para un **volumen constante** (isovolumétrica, sin pérdida de volumen) (A2, flechas verticales). » La **curva del máximo isotónico** (isóbaro) (A1 y A2, curva violeta). También se calcula a partir de distintos volúmenes de llenado y corresponde a la máxima cantidad eyecionada (a nivel experimental) que permite reducir el volumen sin **modificar la presión** (isotonía; A2, flechas horizontales). * La **curva de máximo rendimiento** (curva U; A1 y 2, curvas naranjas). La sístole (v. 190) comprende una fase de contracción isovolumétrica (A1, A-D), que se sigue de otra eyeción auxotónica (reducción del volumen al seguir aumentando la presión) (A1, D-S). Esta forma de contracción se denomina **contracción de rendimiento** (v. 67, B). Para una presión de llenado determinada (A1, punto A) su valor máximo se modifica (A1, punto S) en función de la presión aórtica al final de la diástole (A1, punto D), de forma que todos los máximos se localizan en la curva U. Corresponde a la relación (casi) lineal entre la presión de llenado correspondiente al máximo iso-volumétrico e isotónico (A1, puntos ToM).

Si se representan los valores de presión y volumen, por ejemplo del ventrículo izquierdo, durante el ciclo cardíaco como un diagrama de trabajo en el diagrama presión/volumen, se estima el siguiente ciclo (A1 y v. 190). El **volumen telediastólico** (VTD) es 125 ml (A1, punto A). Durante la **fase de contracción** aumenta la presión ventricular de modo isovolumétrico (¡las válvulas están todas cerradas!) hasta llegar a la presión aórtica diastólica (80 mm Hg en

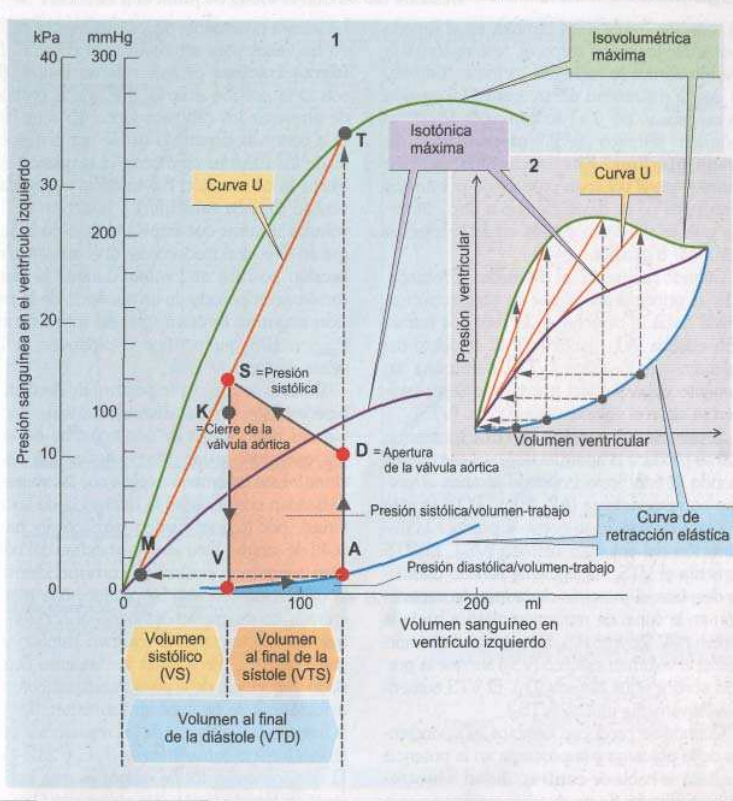
este caso) (A1, punto D). En ese momento se abre la válvula aórtica. Durante la **fase de eyeción** se produce un descenso del volumen ventricular y del volumen sistólico (VS) al tiempo que aumenta la presión todavía más (v. 188, ecuación de Laplace 8,4 b; $P_m T$ porque $r J$ -y $w T$). Una vez alcanzada la presión máxima (= sistólica) (A1, punto S) no se producen prácticamente más cambios en el volumen, pero la presión disminuye algo, hasta quedar por debajo de la presión aórtica, lo que permite el cierre de la válvula aórtica (A1, punto K). En la **fase de relajación** la presión disminuye con rapidez (con un volumen constante) hasta casi O (A1, punto V). En ese momento el ventrículo está ocupado por el **volumen telesistólico** (VTS; en el ejemplo 60 ml). Durante la **fase de llenado** se produce un ligero aumento de la presión ventricular según la curva de retracción elástica.

Trabajo y rendimiento cardíaco

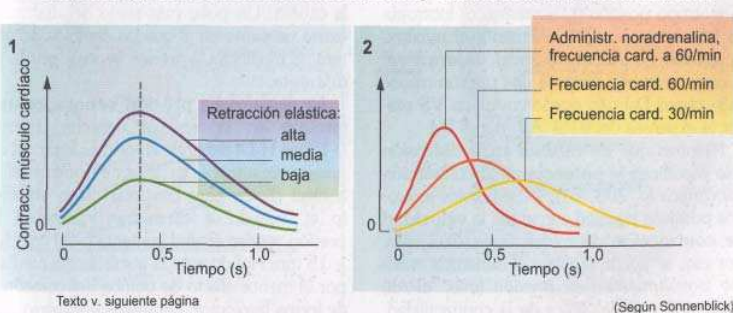
Como el trabajo $[J = N \cdot m] = \text{presión } [N \cdot m^2 = Pa] \cdot \text{volumen } [m^3]$ la superficie producida durante el ciclo cardíaco en el diagrama presión/volumen (A1, superficie rosa) se corresponde con la presión/volumen-trabajo o trabajo-P-V, que desarrolla el ventrículo izquierdo durante la sístole ($13.333 Pa \cdot 0,00008 m^3 = 1,07 J$ (para el derecho 0,16 J). La mayor parte de este trabajo-P-V sistólico lo genera el miocardio directamente mediante su contracción activa y una pequeña parte es pasiva mediante la fuerza de retracción elástica producida en el ventrículo dilatado al llenarse. Este trabajo de llenado diastólico (A1, superficie azul por debajo de la curva azul) lo realiza en parte de forma indirecta el miocardio ventricular y otra parte el miocardio auricular, la musculatura respiratoria y el músculo esquelético (v. 204, circulación venosa).

Trabajo conjunto. Además del trabajo-P-V de ambos ventrículos (en reposo 1,2 J) el corazón debe realizar un 20% (0,24 J) más de trabajo **para la onda del pulso** (distensión de los vasos; v. 188). Este trabajo se emplea en **acelerar la circulación sanguínea** y en reposo su valor es muy bajo (1% del trabajo-P-V), aunque aumenta al hacerlo la frecuencia cardíaca. El rendimiento de todo el corazón en reposo ($f = 70/\text{min} = 1,17/s$) es de unos $1,45 J \cdot 1,17 s^{-1} = 1,70$ vatios.

A. Diagrama de trabajo del corazón (ventrículo izquierdo)



B. Factores que influyen en la retracción elástica (1) y de la frecuencia cardíaca y el simpático (2) sobre la velocidad de relajación y contracción del músculo cardíaco



Regulación del volumen sistólico

La reacción frente a los cambios en el llenado ventricular (posición corporal, respiración) o la presión aórtica se realiza de forma autónoma, ya que la distensión del miocardio (distensión en reposo; v. 66 y s.) se corresponde con el volumen sistólico (VS): **mecanismo de Frank-Starling**. Este mecanismo también permite que el volumen propulsado por ambos ventrículos no se desvíe de uno a otro, de forma que se produzca estasis en la circulación pulmonar o general.

Cuando aumenta el llenado (precarga: A1), el principio de la fase de contracción se desvía hacia la derecha en la curva de retracción elástica (A1, punto A1). El aumento del volumen telediastólico (VTD) determina un aumento del VS y del trabajo cardíaco; también se eleva el volumen telesistólico (VTS).

Si aumenta la presión aórtica (poscarga; A2) se produce la apertura de la válvula aórtica cuando el ventrículo izquierdo alcanza la presión correspondiente (A2, punto DQ). Durante una fase de transición corta se produce la disminución del volumen sistólico (VSJ). El VTS aumenta el VTS₁₁. El siguiente llenado diastólico desplaza el principio de la fase de contracción en la curva de retracción elástica hacia la derecha (A2, punto A₂). De este modo se normaliza el volumen sistólico (VS₂) aunque la presión aórtica sigue elevada (D₂). El VTS aumenta relativamente mucho (VTS₂).

Cuando se producen cambios independientes de la precarga y la poscarga en la potencia cardíaca se habla de contractilidad o inotropía modificada. Se produce un aumento por la noradrenalina o la adrenalina y por el aumento de la frecuencia cardíaca (mediada por el efecto inotrópico positivo P_i adrenérgico: inotropía de frecuencia; v. 194). Aumenta el máximo isovolumétrico (A3, curva verde), de forma que el corazón trabaja frente a una presión mayor (A3, punto D₃) y/o puede enviar un VS mayor (a expensas del VTS) (A3, punto D₃). • Mientras que los cambios en la distensión sólo modifican la potencia de la contracción miocárdica (v. 203, B1), los estímulos inotrópicos positivos también aumentan la velocidad de contracción del miocardio (v. 203, B2). Por eso, se puede emplear el **aumento máximo isovolumétrico de presión** (máx. dP/dt) como una medida clínica de la contractilidad.

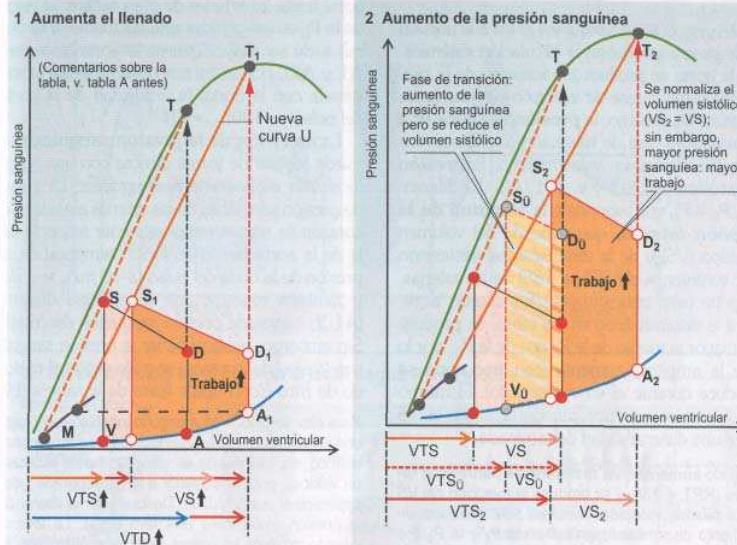
Circulación venosa

La sangre procedente de los capilares se reúne en las venas para ser devuelta al corazón. La **fuerza tractora** de este retorno venoso (B) son a) la presión arterial que queda después de atravesar los capilares (unos 15 mm Hg); b) la generada durante la sistole por el descenso de las **válvulas cardíacas**; c) la presión que ejerce la contracción del músculo esquelético venoso (bomba muscular) y la acción de las válvulas venosas que impide el flujo de la sangre en dirección inadecuada; d) el **aumento de presión positiva abdominal** durante la inspiración acompañado de un aumento de la presión **negativa torácica** (presión intratorácica, P_{pleu}; v. 108) que permite la expansión de las venas del tórax (v. 206).

Cuando se cambia la postura de decúbito a bipedestación (ortostatismo), los vasos de las piernas están llenos de una columna de sangre, que produce una **presión hidrostática adicional**. Este fenómeno explica que las venas se distiendan con facilidad (a diferencia de las arterias), por lo que pueden «almacenar» hasta 0,4 l de sangre. Esta sangre se extrae del **volumen sanguíneo central** (el correspondiente a la circulación venosa). Se produce una menor entrada de sangre venosa hacia el corazón izquierdo y disminuyen el volumen sistólico y el gasto cardíaco. Para evitar un descenso demasiado importante de la presión arterial (**colapso ortostático**), se produce un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca y de las resistencias periféricas (**reflejo ortostático**; v. 7, E, y 212 y s.). El «almacenamiento» de sangre es más importante en bipedestación que al caminar (¡bomba muscular!). Por el contrario, en bipedestación se produce una presión menor en las venas de la cabeza. Un poco más abajo del diafragma existe un punto en el que los cambios de postura no modifican la presión venosa: **punto indiferente**.

La denominada presión venosa central (presión en la aurícula derecha, normal 0-12 cm H₂O) depende en primer lugar del **volumen sanguíneo** y su determinación se utiliza a nivel clínico para controlar dicho volumen (p. ej., cuando se administran infusiones). La presión venosa central aumenta (>20 cm H₂O = 15 mm Hg) durante la insuficiencia cardíaca por el menor efecto de bomba del corazón y, de forma fisiológica, durante el embarazo.

A. Factores que influyen sobre la acción del corazón



B. Corriente venosa

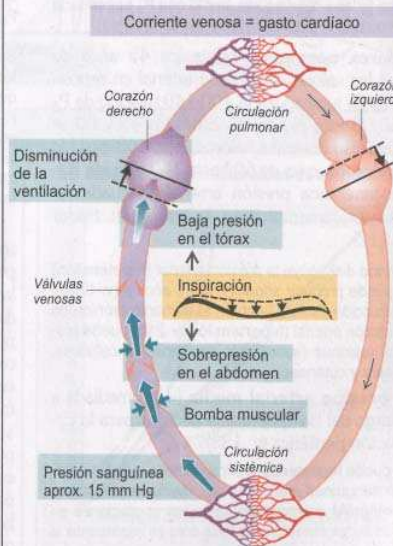


Tabla 8.10 Regulación del volumen sistólico

Presión arterial

El término presión sanguínea alude a la presión de la sangre arterial en la circulación sistémica. En la aorta se produce un aumento de la presión durante la fase de eyección sistólica hasta alcanzar un máximo, la presión sistólica (P_S) y durante la fase de relajación (válvula aórtica cerrada) alcanza un valor mínimo, la presión diastólica (P_D) (A1 y v. 191, A2). La diferencia, $P_S - P_D$ corresponde a la amplitud de la presión arterial, que depende del volumen sistólico (VS) y de la distensibilidad (distensión por volumen = dV/dP ; v. 188) de las arterias. Para un valor concreto del VS y cuando se reduce la distensibilidad de los vasos, se produce un mayor aumento de la P_S que de la P_D , por lo que la amplitud aumenta (con frecuencia se produce durante el envejecimiento). El mismo fenómeno se produce cuando aumenta el VS para una distensibilidad determinada.

Cuando aumentan las resistencias periféricas totales (RPT, v. 188) y se produce la eyección del VS a la misma velocidad habitual, se produce un aumento de similar magnitud en la P_S y la P_D (no cambia la amplitud). En general el aumento de las RPT dificulta la eyección del VS, lo que disminuye el cociente aumento de volumen arterial/flujo periférico en la fase de eyección, por lo que P_S aumentaría menos que P_D , disminuyendo así la amplitud.

Valores normales. Hasta los 45 años de edad los valores de presión arterial en reposo (sentado, tumbado) son 100-140 mm Hg de P_S y 60-90 mm Hg de P_D . Entre los 45 y 60 se consideran normales valores hasta 150 mm Hg y en los mayores de 60 hasta 160 mm Hg (C). Mantener una presión arterial adecuada resulta fundamental para la irrigación tisular (v. 212).

Cuando disminuye la presión arterial (**hipotensión**) se puede producir *shock* (v. 218), *anoxia* (v. 130) y *destrucción tisular*. También el aumento crónico de la presión arterial (hipertensión; v. 216) puede producir lesiones (sobre todo cardíacas, encefálicas, renales y cutáneas).

La presión arterial media (= promediada a lo largo del tiempo) resulta decisiva para la circulación periférica (v. 188).

Se puede representar gráficamente la curva de presión sanguínea medida (p. ej., mediante un catéter arterial) (A) o amortiguar tanto las oscilaciones en dicha curva al escribirlas, que sólo se represente la presión arterial media.

Aunque la presión media disminuye desde la aorta hasta las arterias de gran calibre, el valor de la P_S en las grandes arterias (como la femoral) suele ser mayor que en la aorta (compare A1 y A2), por su menor distensibilidad (comparada con la aorta) (v. velocidad de la onda del pulso, v. 190).

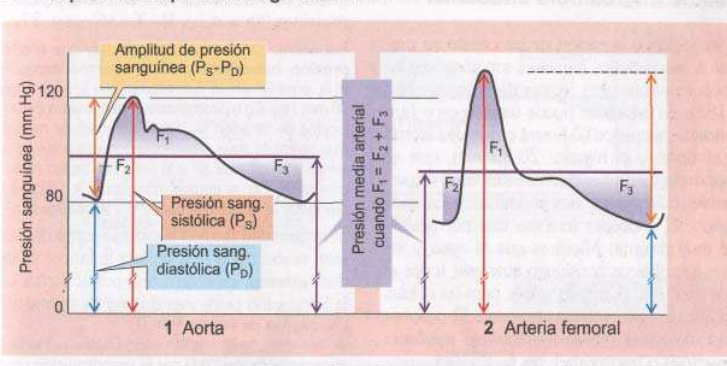
La medición de la presión sanguínea se puede realizar de forma *directa* con una aguja localizada en la corriente sanguínea. La curva de presión sanguínea de las arterias alejadas del corazón se retrasa temporalmente respecto de la de la aorta por la evolución temporal de la presión de la onda del pulso (3-10 m/s; v. 190) y también muestra una morfología distinta (A1, 2; curvas de presión sanguínea descritas). Sin embargo, habitualmente la presión sanguínea (a nivel del corazón) se mide según el método de *Riva-Rocci* desde fuera de la sangre (B).

Para ello, se coloca un manguito inflable en el brazo con un estetoscopio en el codo. Bajo control mano-métrico, se va inflando el manguito hasta alcanzar un valor de presión superior a la P_S esperada (¡desaparece el pulso radial!). Después se va liberando la presión lentamente (2-4 mm Hg/s). La lectura cuando aparece el primer ruido sincrónico con el pulso (*Korotkov*) se corresponde con la P_S . Este ruido inicialmente es intenso y claro, pero de repente se amortigua, momento que se corresponde con la P_D (segunda lectura).

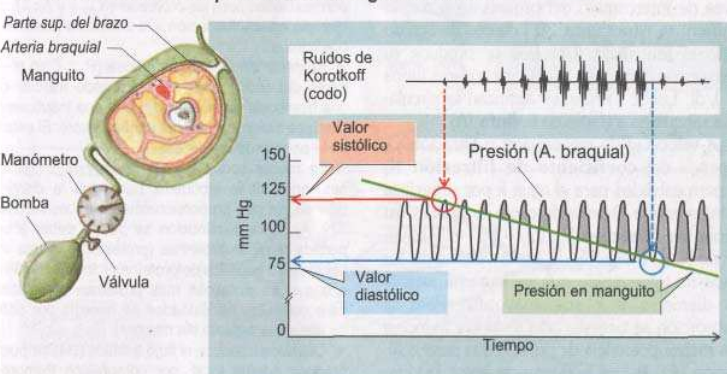
Fuentes de error al medir la presión arterial. Si se repiten las determinaciones, habría que aliviar toda la presión del manguito durante 1-2 min, ya que el estasis venoso podría aumentar el valor de la P_D . El manguito debe tener un diámetro 20% mayor que el brazo, ya que un manguito demasiado apretado o demasiado pequeño (brazo en los obesos o los atletas, medidas en el muslo) podría aumentar falsamente el valor de la P_D .

La presión sanguínea en la arteria pulmonar es menor que en la aorta (v. 186). Una peculiaridad de la circulación pulmonar es que las paredes vasculares son relativamente delgadas y su entorno es muy modificable (¡tejido pulmonar lleno de aire!). Si aumenta el gasto cardíaco (GC) del ventrículo derecho, se produce una distensión de los vasos pulmonares, disminuyendo su resistencia (D), lo que impide un aumento excesivo de la presión en la arteria pulmonar cuando aumenta el GC (p. ej., en el esfuerzo). Además, los vasos pulmonares tienen cierta acción de amortiguación de las oscilaciones de corta duración en el volumen sanguíneo (v. 204).

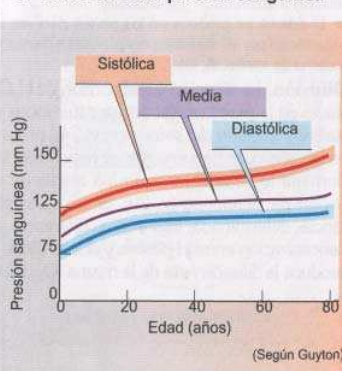
A. Esquema de la presión sanguínea arterial



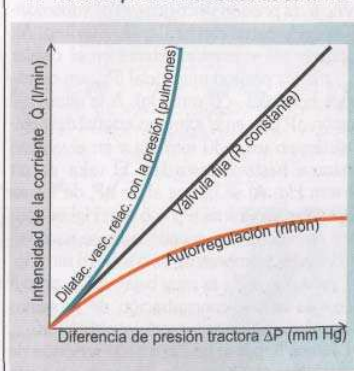
B. Determinación de la presión arterial según Riva-Rocci



C. Relación edad-presión sanguínea



D. Relación presión-intensidad de corriente



Vías de intercambio endotelial

La irrigación y nutrición de las células se produce a través de los capilares sanguíneos y las vénulas poscapilares (nasos de intercambio: v. 188). Su endotelio puede tener «poros funcionales» pequeños (2-5 nm) o grandes (como en el riñón y el hígado, 20-80 nm), que se comportan como hendiduras intercelulares permeables o fenestraciones endoteliales. En cada órgano, el endotelio muestra una permeabilidad muy distinta. Mientras que el agua y los iones inorgánicos consiguen atravesar todos el endotelio, éste es impermeable para las células hemáticas y las proteínas grandes. El paso de estas moléculas grandes es posible mediante transcitosis o transportadores (v. 26 y s.).

Filtración y reabsorción. En todos los vasos de intercambio del organismo (excepto el riñón) se filtran unos 20 l diarios de líquido hacia el intersticio. Después se produce su reabsorción o retorno hacia los capilares (unos 18 l/d). Los 2 l restantes alcanzan la circulación sanguínea a través de la linfa (A).

La velocidad de reabsorción o filtración Q_r depende del coeficiente de filtración K_f (= permeabilidad para el agua k por superficie de intercambio F) del endotelio y de la presión eficaz de filtración P_{ef} ($Q_r = P_{ef} \cdot K_f$). El valor de K_f es mayor en la rama venosa de los vasos de intercambio que en la rama arterial (su diámetro y k son mayores). Para la reabsorción se necesita una distancia menor y una menor diferencia de presión que para la filtración (A). P_{ef} es la diferencia entre la diferencia de presión hidrostática ΔP y la diferencia de presión oncótica (= cohesión osmótica) $\Delta\pi$ en la pared capilar (ley de Starling: A), en donde ΔP = presión arterial en el capilar (P_{cap}) menos presión intersticial (P_{int}), en condiciones normales = 0 mm Hg). A la altura del corazón ΔP vale en el extremo arterial del capilar sistémico unos 30 mm Hg y en el venoso disminuye hasta 22 mm Hg. El valor de $\Delta\pi$ (24 mm Hg; A) se opone al de ΔP , de forma que la filtración inicial ($P_{ef} = 6$ mm Hg) se convierte en reabsorción cuando la P_{ef} se hace negativa (en los pulmones ΔP sólo vale 10 mm Hg, de forma que la P_{ef} es muy baja). $\Delta\pi$ se produce por la mayor concentración de proteínas (entre otras albúmina) en el intersticio AC_{pro} (= 1 mmol/l), por el coeficiente de reflexión de las proteínas plasmáticas (σ_{pro}) cercano a 1 y la

menor permeabilidad de membrana para estas proteínas ($\Delta\pi = \sigma_{pro} \cdot R \cdot T \cdot AC_{pro}$, v. 377).

Por debajo del nivel del corazón hay que añadir la presión hidrostática de la columna sanguínea a la presión en la luz capilar (en los pies unos 90 mm Hg). En bipedestación este aumento de la velocidad de filtración se puede aminorar mediante a) la salida de agua que aumenta la concentración de proteínas y el valor de ΔP a lo largo del capilar (= situación normal en el capilar glomerular: v. 152) y b) al aumentar la filtración lo hace P_{int} y se reduce la ΔP .

Si la cantidad filtrada supera la suma del volumen reabsorbido más el flujo linfático, se produce edema, en el territorio portal ascítico y en la circulación pulmonar *edema de pulmón*. Las causas de edema son (B):

* Aumento de la presión sanguínea en el extremo arterial del capilar (B1) por la vasodilatación precapilar (P_{cap} T) con un incremento simultáneo en la permeabilidad para las proteínas (σ_{pro} y $\Delta\pi$), por ejemplo en la inflamación y la anafilaxia (histamina, bradilina).

» Aumento de la presión venosa (P_{int} T en el extremo del capilar, B2), que se puede asociar con una trombosis venosa local o con una insuficiencia cardíaca sistémica (*edema cardiogénico*). El estasis en la porta produce ascitis.

* La menor concentración plasmática de proteínas, entre otras albúmina, hace que la disminución de $\Delta\pi$ sea proporcionalmente excesiva (B3 y 379, A). Esta disminución se puede deber a una pérdida renal de proteínas (proteinuria), a una menor síntesis hepática de proteínas (cirrosis hepática) o a que se sintetizan más proteínas plasmáticas para cubrir las necesidades de energía por déficit de albúmina (*edema del hambre*).

* Cuando se reduce el flujo linfático (B4) se puede producir edema local, por compresión (tumores), sección (operaciones), reducción del número (radio terapia) u obstrucción (bilharzias).

» El edema se produce en las partes declives del organismo por el aumento de presión hidrostática (edema de tobillo; B, foto). Difusión. La filtración y reabsorción de H_2O a través de la pared capilar arrastra sustancias disueltas («tracción del solvente»: v. 24), proceso en el que cuantitativamente el papel más importante lo tiene el intercambio mediante difusión de sustancias (v. 20). Si para una sustancia determinada existe una diferencia de concentración entre el plasma y el intersticio, se produce la difusión neta de la misma (O_2 , CO_2).

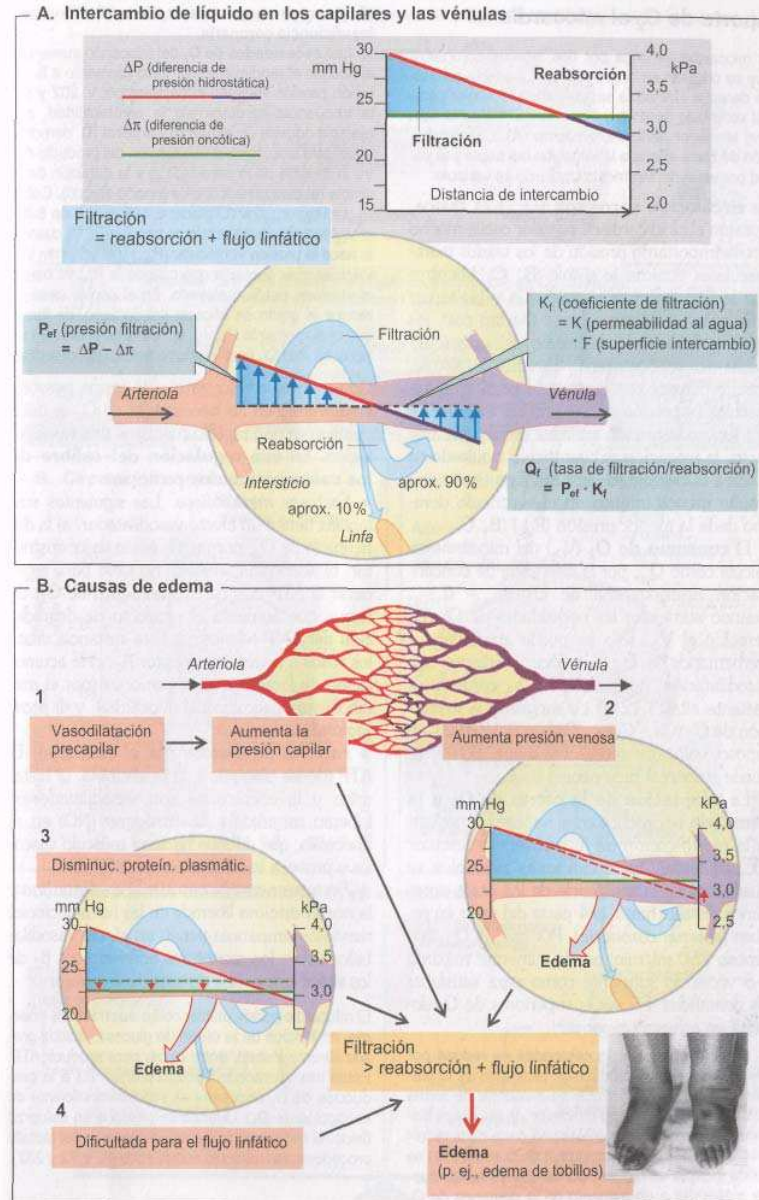


Tabla 8.12 Vías de intercambio endotelial

Aporte de O₂ al miocardio

El miocardio se irriga por dos arterias coronarias que se originan en la raíz aórtica. La arteria coronaria derecha (1/2 de la sangre) irriga la mayor parte del ventrículo derecho y la izquierda (1/2 de la sangre) la mayor parte del izquierdo (A). La contribución de cada arteria a la irrigación del septo y la pared posterior del ventrículo izquierdo es variable.

La circulación **coronaria** (Q_{cor}) es fásica. Durante el ciclo cardíaco su valor oscila mucho por la importante presión de los tejidos extra-vasculares durante la sístole (B, C). Mientras que la Q_{cor} próxima al epicardio y las ramas principales epicárdicas no se afectan casi, los vasos próximos al endocardio del **ventrículo izquierdo** se comprimen durante la sístole, porque durante ese período la presión extra-vascular (~ presión en el ventrículo izquierdo, P_{vi}) supera la presión en la luz arterial (C). Por tanto, la irrigación del ventrículo izquierdo se limita a la diástole (B, centro). Este fenómeno resulta menos intenso en el ventrículo derecho dada la menor presión (P_{vd}) (B, C).

El **consumo** de O₂ (V_{O_2}) del miocardio se calcula como Q_{cor} por la diferencia de concentración arteriovenosa de O₂ ($C_a - C_v$)_{O₂}. Cuando aumentan las necesidades de O₂ (D, derecha) el V_{O_2} sólo se puede aumentar incrementando la Q_{cor} , es decir, mediante una vasodilatación, porque $(C_a - C_v)$ _{O₂} cardíaca es bastante alta (0,12 l/l de sangre) y la extracción de O₂ ($C_a - C_v$)_{O₂}/ C_a _{O₂} = 0,12/0,21 en reposo, valor que representa casi el 60% y se puede aumentar muy poco.

La adaptación de la oferta de O₂ a la demanda se produce en el miocardio mediante la **modificación de la resistencia vascular** (D, izquierda). En condiciones normales se puede reducir la resistencia de los vasos coronarios distales hasta 1/4 parte del valor en reposo (**reserva coronaria**). Por eso, la Q_{cor} (en reposo 250 ml/min) puede aumentar máximo 4-5 veces, lo suficiente como para satisfacer las demandas 4-5 veces superiores de O₂ durante un esfuerzo máximo.

Si la luz de las arterias coronarias se reduce por **aterosclerosis**, se produce un descenso de la presión postestenótica, al que se responde de forma autorregulatoria con una dilatación de los vasos distales. En estas circunstancias una parte de la reserva coronaria (según la magnitud de la estenosis) se utiliza incluso en reposo, por lo que ya no se puede responder a un aumento de la demanda de O₂.

(D, derecha) con una mayor oferta (D, izquierda): **insuficiencia coronaria**.

Las **necesidades de O₂** del miocardio aumentan al hacerlo el rendimiento cardíaco (aumento a la relación presión-volumen-trabajo/tiempo; v. 202 y s.), la frecuencia cardíaca y/o la contractilidad, por ejemplo durante un esfuerzo **corporal** (D, derecha) y, por otro lado, también en función del producto entre la **tensión de la pared** (S_{ven}) y la duración de la sístole (el denominado **índice tensión-tiempo**). Como $\dot{V}_{di} = P_{ven} \cdot \dot{V}_{ven}^{2/3}$ (Laplace; v. 188, ecuación 8.4b) el V_{O_2} aumenta para el mismo trabajo ($P \cdot V$) cuando lo hace la presión ventricular (P_{ven}) y el volumen sistólico es más pequeño que cuando la P_{ven} es baja y el volumen sistólico elevado. En el primer caso se reduce el grado de eficacia del corazón, de forma que al aumentar la P_{ven} (p. ej., en la **hipertensión**) se necesita más O₂ para el mismo trabajo (D, derecha).

Como el miocardio trabaja de forma aerobia, un aumento en las necesidades de O₂ se debe compensar con rapidez mediante una vasodilatación. En esta regulación del calibre de los **vasos** coronarios participan: » **Factores metabólicos**. Las siguientes sustancias tienen un efecto vasodilatador: a) la deficiencia de O₂, porque O₂ es un vasoconstrictor; b) adenosina: el AMP no sirve para regenerar el ATP cuando hay un déficit de O₂, de forma que aumenta el producto de degradación del AMP adenosina. Esta sustancia dilata los vasos a través del receptor A₂; c) la acumulación de **lactato e hidrogeniones** (por el metabolismo anaerobio del miocardio), y d) **prostaglandina I₂**.

» **Factores producidos por el endotelio**. El ATP (de las plaquetas), la bradicinina, la histamina y la acetilcolina son vasodilatadores. Liberan monóxido de nitrógeno (NO) en el endotelio, que difunde hacia el músculo vascular y provoca vasodilatación (v. 279, E). * **Factores neurohumorales**. La **adrenalina** y la noradrenalina liberada en las terminaciones nerviosas simpáticas tienen un efecto vasodilatador sobre los receptores adrenérgicos P₂ de los vasos coronarios distales.

El miocardio puede utilizar como sustrato de energía, en función de la oferta de glucosa, ácidos grasos **libres** y **lactato**, entre otros, para producir ATP. Estas tres sustancias contribuyen en 1/3 a la producción de O₂ necesaria en reposo (**coeficiente de extracción de O₂**). Cuando se produce un esfuerzo físico, el miocardio aumenta el consumo del lactato procedente del músculo esquelético (A, v. 72 y 282).

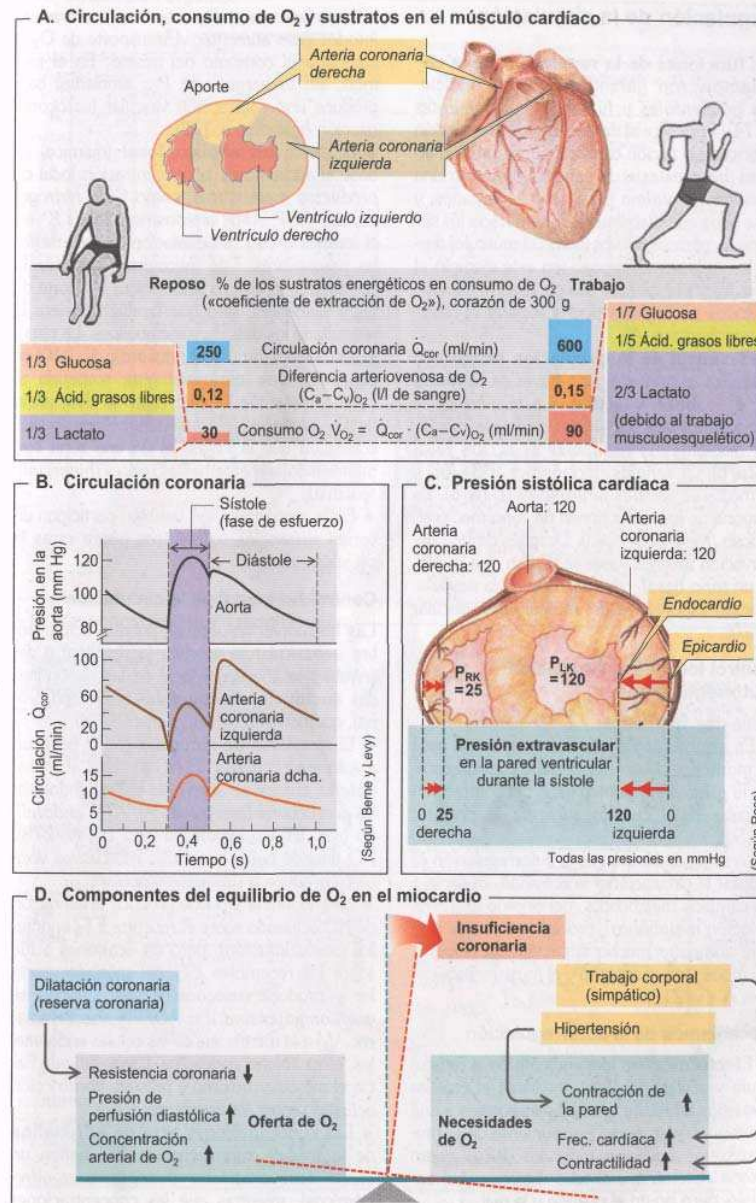


Tabla 8.13 Aporte de O₂ al miocardio

Regulación de la circulación

Las funciones de la regulación de la circulación son garantizarla bajo condiciones ambientales y funcionales cambiantes (M. 74). Para ello: a) debe existir una regulación óptima de la acción cardíaca y de la presión arterial (homeostasis); b) hay que garantizar una circulación mínima para todos los órganos, y c) se tiene que distribuir la sangre hacia los sistemas orgánicos activos (como el músculo) desde los órganos en reposo (en este ejemplo el tubo digestivo), porque una circulación máxima en todos los órganos podría superar el rendimiento cardíaco (A).

El control de la circulación sanguínea se realiza en primer lugar a través de cambios en el calibre vascular. La tensión de la musculatura vascular (tono) se puede modificar mediante: 1) sustancias de acción local (B2a/b); 2) señales hormonales (B3a/b), y 3) mediante señales neuronales (B1a/b). La mayoría de los vasos tienen un tono medio en reposo (fondo de reposo). Después de una denervación muchos vasos se dilatan y se produce un tono basal, consecuencia de la despolarización espontánea del músculo liso vascular (v. 70).

Control local de la circulación (autorregulación)

Tiene dos funciones:

» En algunos órganos la autorregulación trata de mantener constante el riego cuando cambia la presión sanguínea (p. ej., la contracción vascular renal cuando aumenta la presión; v. 150).

» La segunda función de la autorregulación es adaptar la circulación a la actividad, es decir, a los cambios metabólicos, del órgano (autorregulación metabólica), procedimiento que permite aumentar mucho la circulación respecto del reposo (en el corazón y el músculo esquelético; Ay v. 210).

Mecanismos de la autorregulación

* Efecto miógeno (dependiente de la musculatura vascular) (Bayliss), mediante el cual las pequeñas arterias y arteriolas responden a una distensión de su pared por aumento de la presión contrayendo sus músculos (B2a), como sucede en el riñón, el tubo digestivo y el encéfalo, pero no en el pulmón y la piel.

» La deficiencia de O_2 tiene un efecto vasodilatador para aumentar el transporte de O_2 al aumentar el consumo del mismo. En el pulmón, sin embargo, una P_{O_2} ambiental baja produce una contracción vascular (vasoconstricción hipóxica; v. 122). » El efecto metabólico local (químico) se debe al aumento de la concentración local de productos metabólicos, como CO_2 , hidrogeniones, ADP, AMP, adenosina e iones K^+ en el intersticio con vasodilatación de las arteriolas precapilares. Este mecanismo aumenta la circulación, lo que no sólo mejora el aporte de O_2 y nutrientes, sino que también acelera la retirada de los desechos metabólicos. La circulación del encéfalo y el miocardio (v. 210) se encuentra casi exclusivamente sometida al control metabólico local. Tanto la deficiencia de O_2 como los efectos metabólicos locales consiguen que la irrigación de una zona con menor flujo aumente hasta 5 veces (hiperemia reactiva).

» En la autorregulación también participan diversas sustancias vasoactivas, entre otras la prostaglandina.

Control hormonal de la circulación

Las hormonas vasoactivas pueden actuar sobre la musculatura vascular (adrenalina) o determinar la liberación local de las denominadas sustancias vasoactivas (NO, endotelina), que tienen un efecto paracrino (B). » El monóxido de nitrógeno (NO) tiene un efecto vasodilatador. El NO se libera en el endotelio, cuando se unen a las células endoteliales acetilcolina (receptores M), ATP, endotelina (rec. ET_B) o histamina (rec. H_1) (v. 278). NO difunde hacia las células musculares vecinas y produce la dilatación vascular. » La endotelina 1 puede producir la liberación de NO actuando sobre el receptor ET_B endotelial y produce la dilatación vascular. » La endotelina 1 puede producir la liberación de NO actuando sobre los receptores ET_A del músculo vascular y produce vasoconstricción. Cuando se unen angiotensina II o ADH (= vasopresina; rec. Vj) a la membrana de las células endoteliales, éstas liberan endotelina-1, que difunde hacia el músculo próximo y provoca constricción actuando sobre los receptores ET_A . » Las concentraciones altas de adrenalina de la médula suprarrenal (v. 86) tienen un efecto vasoconstrictor (receptores α_1 -adrenérgicos), mientras que las concentraciones

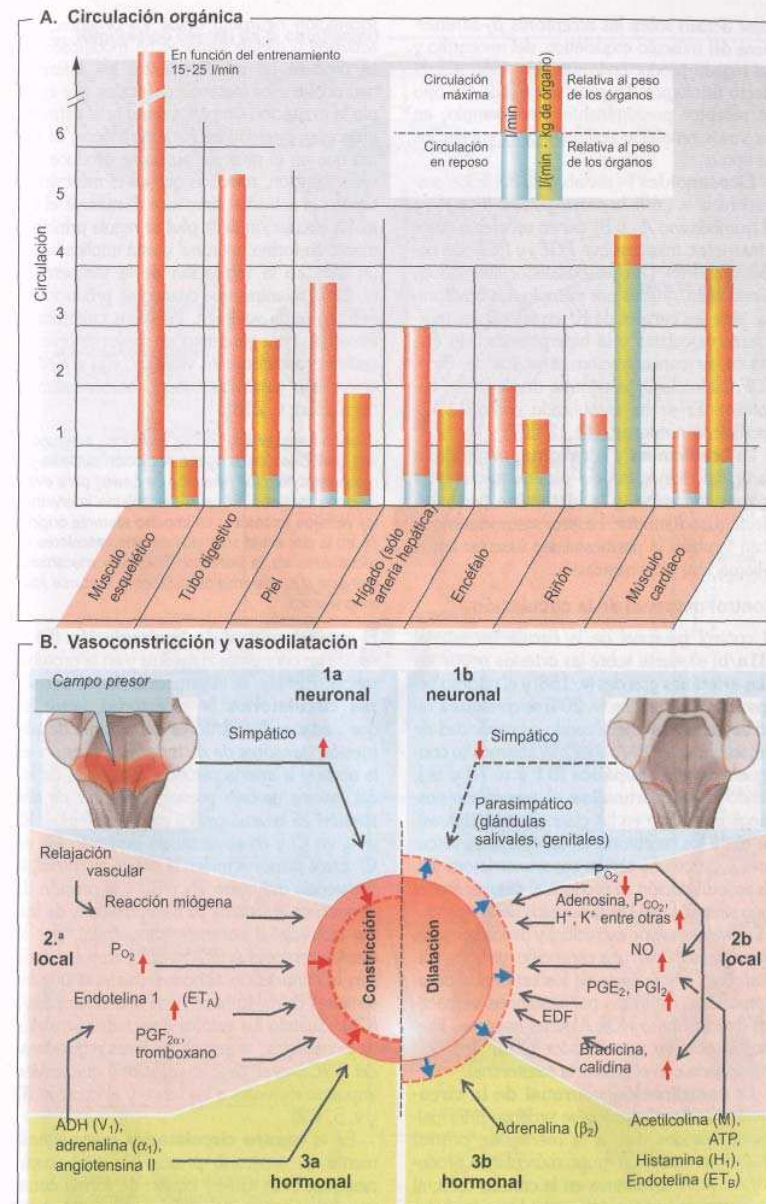


Tabla 8.14 Regulación de la circulación I

» Eicosanoides (= metabolitos del ácido araquidónico; v. 269): la prostaglandina (PG) F_{2α} y el tromboxano A₂ y B₂ tienen un efecto vasoconstrictor, mientras que PGE₂ y PG_I son vasodilatadores. Otro vasodilatador liberado en el endotelio, gracias por ejemplo a la bradicinina, abre los canales de K⁺ en las células musculares vasculares y la hiperpolarizan, lo que reduce su concentración citosólica de Ca²⁺. EDF (factor hiperpolarizante derivado del endotelio). Er se ha identificado como 11,12-epoxieicosanotrienol (11,12-EET). * La bradicinina y la **calidina**, originadas a partir del cininógeno del plasma mediante la enzima falcicreína, y la histamina tienen un efecto vasodilatador. Las tres sustancias modifican también la permeabilidad vascular (en la inflamación) y la coagulación.

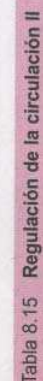
El control neuronal de la circulación arterial (**Bla/h**) se ejerce sobre las arterias pequeñas y las arterio/as grandes (v. 188) y el retorno venoso hacia el corazón (v. 204) se consigue a nivel de las venas (modificando su capacidad de almacenar sangre). Ambos mecanismos se consiguen por vía simpática (Bl y v. 78 y ss.), siendo la noradrenalina el transmisor posganglionar (salvo en las glándulas sudoríparas). Se liga a los receptores oio-adrenérgicos vasculares y ejerce una acción vasoconstrictora (B). La usodi/afación se produce al desaparecer el tono simpático (Bib). Los vasos de las glándulas salivales (mayor excreción) y de los genitales (erección) suponen una excepción, ya que se dilatan bajo la influencia de los *estímulos parasimpóticos*, mediados por sustancias vasoactivas (bradicinina o NO). Algunas neuronas liberan un potente vasodilatador CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina).

formación *neuronal* desde los órganos cuya actividad o metabolismo se ha modificado. Si se produce un conflicto entre los estímulos neuronales y los metabólicos locales, por ejemplo la excitación simpática durante el *esfuerzo muscular*, predominan los metabólicos, de forma que en el músculo activo se produce una vasodilatación, mientras que en el músculo en reposo la actividad simpática disminuye el flujo. La circulación de la piel se regula principalmente de forma neuronal y está implicada por un lado en la regulación de la temperatura (v. 224), mientras que cuando se produce una deficiencia de volumen, los vasos cutáneos se estrechan para garantizar un mayor aporte circulatorio a los órganos vitales, como el SNC o el corazón (ampollas cuando se centraliza la circulación: v. 218).

Cuando hace mucho frío se producen interrupciones periódicas de la vasoconstricción cutánea del mecanismo térmico (*reacción de Lewis*) para evitar lesiones tisulares. En este mecanismo intervienen los reflejos axonales: un impulso aferente originado en la piel actúa sobre los nervios vasculares directamente en la periferia. El mismo mecanismo subyace al enrojecimiento cutáneo al rascarse (*der-mografismo*).

El control central de la circulación (C) se realiza en centros de la médula y en la protuberancia. Reciben la información de los sensores circulatorios (= receptores), entre los que destacan los sensores del sistema de alta presión (sensores de distensión o *presión* en la aorta y la arteria carótida; R_0 en C), de los del sistema de baja presión (sensores de distensión en la vena cava y en las *aurículas*; R_A y R_B en C) y en el ventrículo izquierdo (R_v en C). Estos sensores miden la *presión arterial*, la *frecuencia del pulso* (R_0 y R_v) y la *presión de llenado* en el sistema de baja presión (y de forma indirecta el *volumen sanguíneo*), por lo que los sensores A (R_A) reaccionan sobre todo con la contracción auricular, mientras que los sensores B (R_B) lo hacen con el llenado pasivo (C2). Cuando los valores detectados se alejan de los teóricos, se activan las áreas reguladoras del SNC («centros circu/aforios») que envían impulsos eferentes a los vasos y al corazón (D vv. 5, C2).

En el «centro circulatorio» existe lateralmente un *territorio presar* (C, rojo), cuyas neuronas (vías azules) envían de forma continua estímulos simpáticos hacia el corazón y los



vasos, con un efecto *cardioestimulador* (potencia, frecuencia) y predominantemente *vasoconstrictor* (tono en reposo). Estos territorios presores tienen una estrecha relación con neuronas de localización más medial (campo «depresor»; C, azul); ambos campos se relacionan entre sí a través del *núcleo del uago* (C, verde), cuya estimulación reduce la frecuencia y la velocidad de conducción cardíaca (C, vías naranjas).

En las vías que transmiten impulsos desde los presensores de los senos aórtico y carotídeo en dirección central (C, vías verdes) también se transmiten los impulsos aferentes del denominado **reflejo** circulatorio homeostático (D3a/b), que estabiliza la presión sanguínea arterial («freno» de la presión arterial). Cuando se produce un aumento agudo de la presión arterial/aumenta la transmisión de impulsos aferentes y se activa el campo depresor, desde el que se origina una respuesta refleja (depresora) que se transmite por el nervio vago para reducir el gasto cardíaco (GC) e inhibir la estimulación simpática de los vasos, consiguiendo la dilatación vascular y la disminución de las resistencias periféricas (RPT) (D4a/b). Ambos mecanismos consiguen reducir el aumento de la presión arterial. Por el contrario, cuando se produce una disminución aguda de la presión arterial se activa el campo presor, con el consiguiente aumento del GC y de las RPT, aumentando el valor de la presión arterial.

Como los presensores tienen características diferentes (v. 312 y s.), esta regulación de la presión sanguínea se refiere a la adaptación a **cambios** agudos de presión, es decir, evita cambios agudos de presión. Cuando se modifica la posición del cuerpo (decúbito/bipedestación), se produce un nuevo reparto de la sangre. Si no existiera el reflejo circulatorio homeostático (reacción ortostática; v. 204), los cambios en el retorno venoso provocarían importantes oscilaciones en la presión arterial. Una disminución de la P_{O_2} o un aumento de la P_{CO_2} (relación cruzada con el centro respiratorio) en sangre provoca una reacción presora, aumentando la presión arterial.

Si se produce una elevación crónica de la presión arterial (*hipertensión*), el valor de presión aumentada se estabiliza también a través de estos reflejos circulatorios, de forma que el «freno» de la presión arterial no sólo no intenta impedir este valor elevado, sino que intenta mantenerlo fijo.

Un aumento momentáneo del retorno venoso (p. ej., una Infusión Intravenosa) también acelera la acción del corazón (D, derecha). No se conoce bien la importancia de este *reflejo de Bainbridge*, que en ocasiones se complementa con el mecanismo de Frank-Starling (v. 202 y s.).

Hipertensión

El término hipertensión alude a un aumento crónico de la presión arterial sistémica. Como criterio diagnóstico de este proceso se suele considerar una presión diastólica en reposo mantenida de más de 90 mm Hg (v. 206). Una hipertensión no tratada o mal controlada sobrecarga al ventrículo izquierdo, que sufre una hipertrofia compensadora y acaba provocando una insuficiencia cardíaca izquierda. Además, la hipertensión es un factor de riesgo de aterosclerosis con sus consecuencias (infarto de miocardio, ictus, lesiones renales, etc.) y determina una marcada reducción de la esperanza de vida de una gran parte de la población.

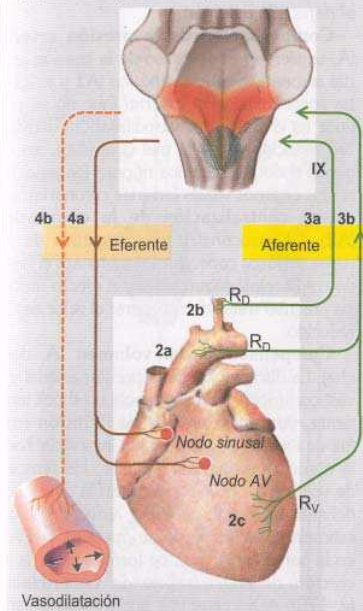
La hipertensión se puede producir por a) un aumento del volumen extracelular (VEC) con un aumento del retorno venoso y del gasto cardíaco (**hipertensión por volumen**) o b) un aumento de las resistencias periféricas (**hipertensión por resistencia**). Como la hipertensión produce alteraciones en los vasos, aumenta la resistencia de los mismos, lo que acaba conviniendo una hipertensión de tipo a en otra de tipo b con el tiempo, provocando un círculo vicioso.

Se produce un aumento del VEC cuando la ingesta de NaCl (y agua) es mayor que la excreción. Por eso, un aumento en la ingesta de NaCl con la dieta puede ser responsable de la forma más frecuente de hipertensión, la denominada **hipertensión esencial o primaria**, al menos en los pacientes sensibles a la sal. También puede producirse una hipertensión por volumen cuando en una insuficiencia renal no se consigue equilibrar una ingesta pobre en NaCl o cuando existe un tumor suprarrenal productor de aldosterona que provoca una retención de Na^+ .

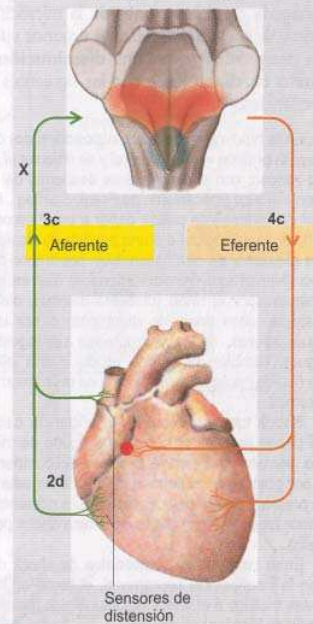
Otras causas importantes de hipertensión son el feocromocitoma, un tumor secretor de adrenalina y noradrenalina, que aumenta tanto el VEC como la RPT, y la **hipertensión renal** (en la estenosis de la arteria renal y las nefropatías). En este caso aumenta la secreción de renina y la presión arterial por el mecanismo del RAA (v. 184).

D. Reflejos circulatorios

Disminución de la presión cuando aumenta la presión sanguínea



Impulso cardíaco al aumentar la presión auricular (reflejo de Bainbridge)



Aumenta la presión arterial	1. Estímulo	Aumenta el retorno venoso, aumenta la presión auricular
Presensores en la: a) Aorta b) Arteria carótida c) Ventrículo izquierdo	2. Receptor	d) Sensores de distensión en las venas y la aurícula
a) N. glossofaríngeo (IX) b) N. vago (X)	3. Aferente	c) N. vago (X)
a) Excitación del parasimpático b) Inhibición del simpático	4. Eferente	c) Excitación del simpático
Bradicardia ↓ Disminuye el gasto cardíaco	5. Respuesta	Taquicardia, aumenta la potencia cardíaca
Vasodilatación ↓ Disminuyen las resistencias periféricas	6. Éxito	Aumenta el gasto cardíaco
Disminuye la presión arterial		

Shock cardiogénico

El término shock cardiogénico alude a una insuficiencia *circulatoria generalizada* aguda o subaguda con alteraciones de la microcirculación y de la circulación de los *órganos vitales*. La causa del shock es una disminución del **gasto cardíaco** (GC), con las siguientes consecuencias:

» En la hipovolemia (**shock hipovolémico**) disminuye la presión venosa central y se *dificulta el retorno venoso*, con el consiguiente descenso del volumen sistólico (mecanismo de Frank-Starling). El déficit de volumen se puede deber a una hemorragia (*shock hemorrágico*) o a una *pérdida de líquido hacia el exterior* de otra causa, bien por el tubo digestivo (hemorragia, vómitos intensos, diarrea incontrolable), por el riñón (diabetes mellitus, diabetes insípida, altas dosis de diuréticos) o por la piel (quemaduras, sudoración intensa sin ingesta de agua). También se puede producir una *pérdida de líquido hacia el interior*, como en las hemorragias internas.

» **Shock cardiogénico**. La insuficiencia cardíaca se puede producir por un infarto agudo de miocardio, por una insuficiencia cardíaca descompensada o por obstáculos al llenado cardíaco. En este caso la *presión venosa central aumenta* (a diferencia del shock hipovolémico) (se le denomina shock por estasis).

» Entre las **causas hormonales** de shock destacan la insuficiencia suprarrenal, el coma en la diabetes mellitus o el shock hipoglucémico (por sobre-dosis de insulina).

» También puede disminuir el GC cuando se produce una *dilatación vascular periférica* con «alcanenamiento» de la sangre, como sucede en el **shock anafiláctico** (alergias medicamentosas o alimentarias, picaduras de insectos) en el que se liberan sustancias vasoactivas (histamina, entre otras).

Síntomas. Tanto el shock hipovolémico como el cardiogénico se caracterizan por una *presión arterial baja* (pulso débil), un *aumento de la frecuencia cardíaca*, *ampollas* con sudoración fría (que no se produce en el shock por vasodilatación), menos excreción urinaria (*oliguria*) y una sed intensa.

El cociente entre el pulso (min^{-1}) y la presión sistólica (mm Hg) se denomina **índice del shock** y permite valorar el déficit de volumen: hasta 0,5 = normal o pérdida de sangre <10%; hasta 1 = pérdida de sangre <20-30%; shock inminente; hasta 1,5 = pérdida de sangre >30-50%; shock manifiesto.

La mayoría de los síntomas descritos se producen por las medidas contrarreguladoras

del organismo para evitar el shock inminente (A). Entre éstas destacan los mecanismos rápidos, orientados a aumentar de nuevo la presión, y los mecanismos lentos, que se oponen al déficit de volumen.

Compensación de la presión arterial (A, izquierda). El descenso de la presión arterial aumenta el tono simpático (A1 y v. 2141). La *vasoconstricción arterial* (que no se produce en el shock por vasodilatación) deriva el GC reducido desde la piel (ampollas), los órganos abdominales y los riñones (oliguria) hacia los órganos vitales (arterias coronarias, encéfalo): *centralización de la circulación* (A2). La *vasoconstricción simpática de los vasos venosos capacitantes* (aumenta el llenado cardíaco), la taquicardia y el *efecto inotrope positivo* tratan de recuperar el valor de GC reducido.

Compensación del volumen (A, derecha). La disminución de la presión arterial y la vasoconstricción periférica ante un shock inminente *reducen la presión de filtración capilar*, de forma que entra líquido intersticial hacia la corriente sanguínea. Además, los sensores de volumen auriculares detectan la deficiencia del mismo (*presión auricular reducida*), lo que estimula la secreción de *atriopeptina* (= PAN) en la pared auricular y, de forma refleja, la secreción de *ADH* (reflejo de Gauer-Henry) (v. 170). *ADH* tiene una acción vasoconstrictora (receptores V_1) y *retiene agua* (receptores V_2). La disminución de la presión arterial a nivel renal aumenta la liberación de *renina*, de forma que se activa el mecanismo RAA (v. 184). Si se consigue evitar el shock, poste nórmente se recuperarían los eritrocitos perdidos (aumenta la síntesis de *eritropoyetina* renal; v. 88) y las proteínas plasmáticas aumentan la síntesis hepática.

Cuando el organismo no consigue evitar el *shock* sin ayuda exterior (infusiones, etc.) con las medidas compensadoras descritas, se produce un **shock manifiesto**. Si la presión sistólica se mantiene <90 mm Hg o la presión media <60 mm Hg (incluso reponiendo el volumen: *shock retrasado*), la hipoxia acaba produciendo *lesiones orgánicas*, que pueden culminar en casos graves en el **fallo multiorgánico**.

A. Mecanismos de compensación en el shock hipovolémico inminente

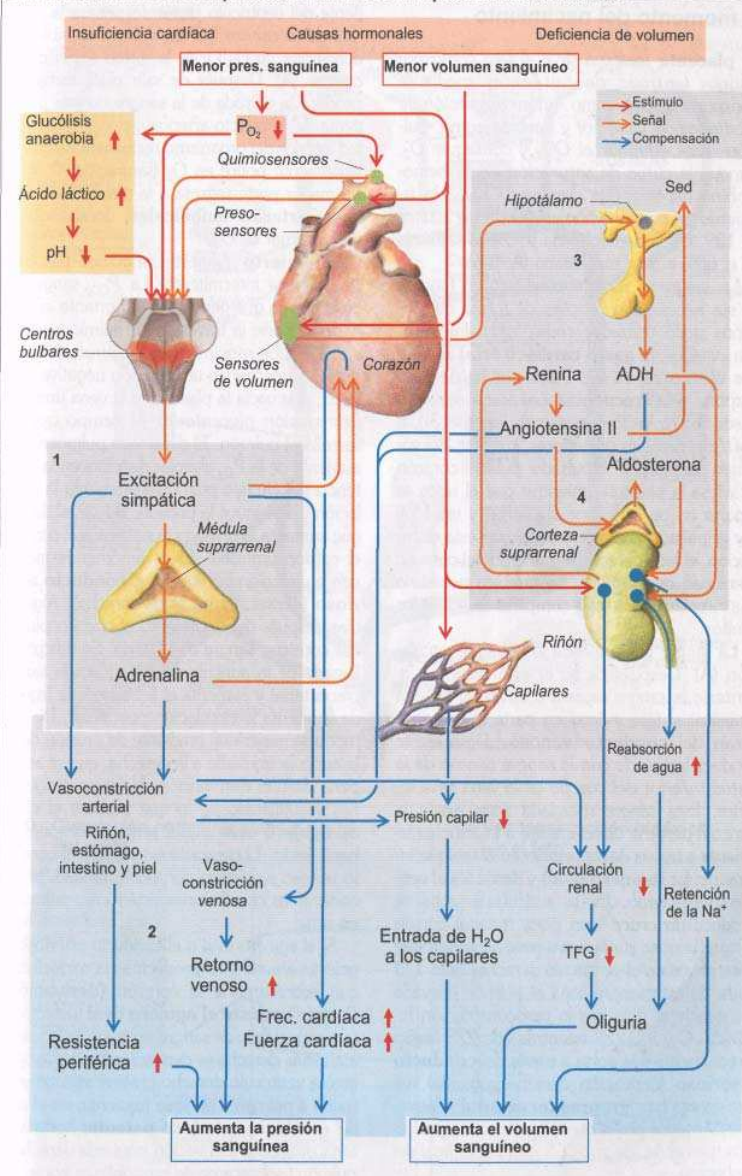


Tabla 8.17 Shock cardiogénico

La circulación antes y en el momento del nacimiento

La **placenta** materna sirve al feto como «intestino» (entrada de nutrientes mediante transporte activo), como «riñón» (excreción de productos de desecho) y también como «pulmón» para eliminar el CO_2 y conseguir O_2 . Aunque la curva de saturación de la hemoglobina del feto está desplazada hacia la izquierda en comparación con la de los adultos (v. 129, C), la hemoglobina sólo está saturada en el 60% a nivel placentario (A, 0,6).

La sangre se reparte en el feto en función de sus necesidades propias, de forma que órganos poco utilizados como los pulmonares son evitados. El gasto **cardíaco** fetal (de ambos ventrículos) es 0,2 l/min por kg de peso corporal y la frecuencia cardíaca aumenta desde 65/min (5.^a semana) hasta 130 a 160/min en fases posteriores. Un 50% del volumen de sangre expulsado por el corazón atraviesa la placenta, mientras que el resto se reparte en un 35% por el cuerpo y un 15% por el pulmón fetal. Para conseguir esta distribución, el lado derecho e izquierdo del corazón funcionan en *paralelo*, sin que sea necesaria una circulación en serie completa como en los adultos.

La sangre fetal muestra la siguiente circulación (A). Después de su **arterialización placentaria** la sangre regresa a través de la vena umbilical al feto y llega en parte al hígado a través del conducto **venoso**. Después se produce la *mezcla con la sangre venosa de la mitad inferior del cuerpo* en la vena cava inferior. Esta sangre mezclada llega desde la aurícula derecha directamente a la aurícula izquierda a través de un orificio en el tabique interauricular (**agujero oval**) y desde allí al ventrículo izquierdo. En la aurícula derecha se produce un cruce (con poca mezcla) con la *sangre venosa de la vena cava superior*, que desemboca en el ventrículo derecho. Sólo 1/3 parte de esta sangre llega al pulmón (elevada resistencia al flujo por la vasoconstricción hipóxica; C y v. 122), mientras que 2/3 llegan directamente a la aorta a través del conducto arterioso (derivación derecha-izquierda), ya que en ella hay una presión arterial relativamente menor por la *menor resistencia periférica* (placenta), de unos 65 mm Hg al final del embarazo.

La sangre parcialmente arterializada procede del ventrículo izquierdo pasa a las arterias de la *cabeza* (¡el encéfalo es sensible a la deficiencia de O_2 !) y de la mitad superior del cuerpo (A). Después de salir estas ramas, se produce la entrada de la sangre venosa procedente del conducto arterioso, por lo que la mitad inferior del organismo recibe una sangre relativamente pobre en O_2 (saturación: 0,3; A). La mayor parte regresa a la placenta a través de las arterias **umbilicales**, donde se vuelve a cargar de O_2 .

En el parto el aporte sanguíneo placentario se hace intermitente. La P_{CO_2} sanguínea aumenta, lo que genera un importante estímulo respiratorio (a través de los quimiosensores; v. 132). Los movimientos inspiratorios producidos determinan una presión negativa en el tórax, que vacía la placenta y la vena umbilical (transmisión *placentaria*), al tiempo que desarrolla el pulmón. El desarrollo pulmonar y el aumento de la P_{O_2} alveolar disminuyen la resistencia del circuito pulmonar (aumenta la circulación y disminuye la presión; B1,2), al tiempo que aumenta la resistencia sistémica al cerrarse el cordón umbilical. Estos fenómenos modifican la dirección del flujo en el conducto arterioso (derivación izquierda-derecha). Algunos días después del nacimiento el circuito pulmonar contiene sangre de la aorta. Se dificulta el llenado de la aurícula derecha (falta la sangre placentaria) y aumenta el llenado de la izquierda (aumenta la circulación pulmonar). De este modo se genera un gradiente de presión desde la aurícula izquierda a la derecha, que se acompaña de una disminución de las prostaglandinas vasodilatadoras, lo que permite el cierre del **agujero oval** unas 2 semanas después del nacimiento. El conducto arterioso y el conducto venoso se cierran con posterioridad, lo que conecta las circulaciones sistémica y pulmonar; en serie.

Si el agujero oval o el conducto arterioso siguieran abiertos, se produciría un cortocircuito que sobrecargaría el corazón (derivación). Cuando persiste el **agujero oval** (defecto del tabique), el flujo de sangre es: aurícula izquierda a aurícula derecha (= derivación izquierda-derecha) a ventrículo derecho (¡sobrecarga de volumen!) a pulmón a aurícula izquierda; en el caso del conducto arterioso patente: aorta a arteria pulmonar (derivación izquierda-derecha) a pulmón (¡sobrecarga de presión!) y a aorta.

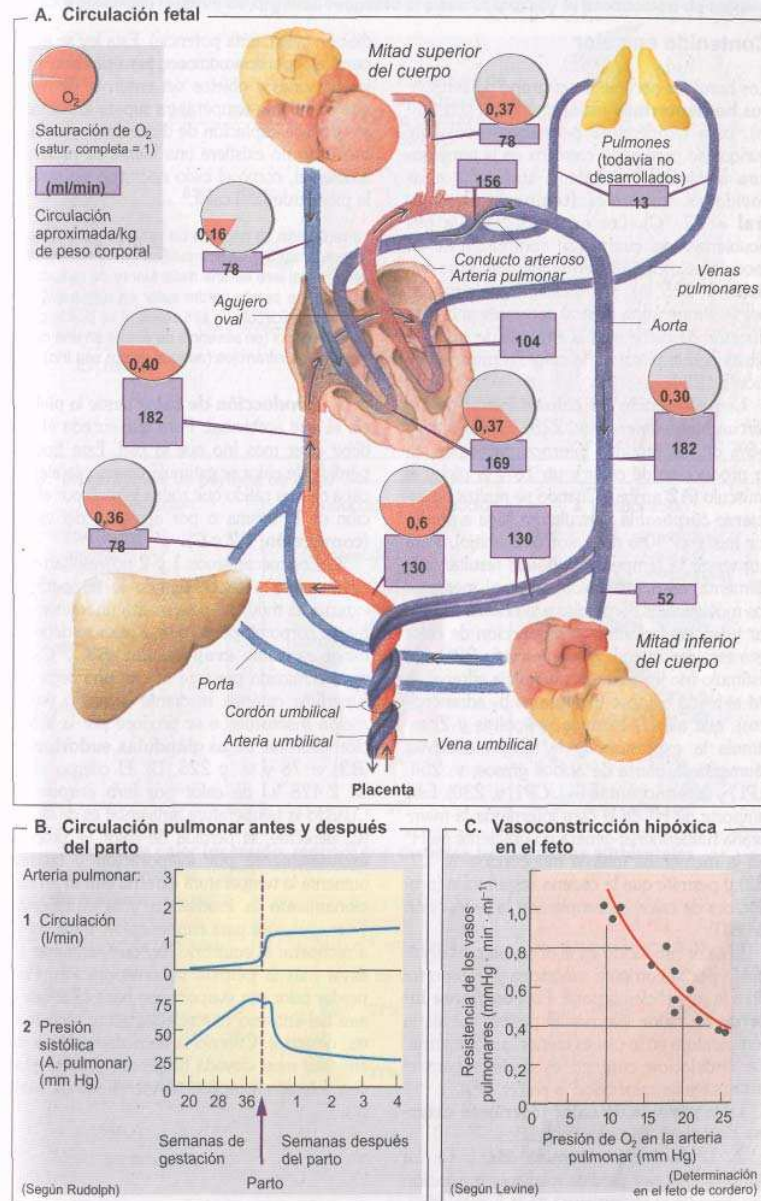


Tabla 8.18 Circulación fetal

g Contenido en calor y termorregulación

Contenido en calor

Los hombres pertenecen al grupo de seres vivos homeotermos (de temperatura constante), cuya temperatura permanece constante aunque se produzcan cambios en la temperatura ambiental. Esto afecta solamente a las cavidades corporales (temperatura central = 37°C). Las extremidades y la piel («cubiertas» del cuerpo) se comportan de un modo casi poiquilotermo (temperatura variable; v. 225, A). Sólo resulta posible mantener la temperatura central constante si la producción de calor más la entrada de calor se ajusta con la pérdida de calor: termorregulación (v. 224).

La producción de calor depende del intercambio de energía (v. 228). En reposo un 56% de los órganos internos participan en la producción de calor y un 18% la piel y el músculo debe estar más frío que la piel. Este tipo da (A2 arriba). Cuando se realiza un esfuerzo la musculatura llega a producir hasta el 90% del calor (A2 abajo). Para conservar la temperatura puede resultar fundamental conseguir (convección; B2 y C). calor adicional mediante los movimientos corporales y la tiritera muscular y (en los lactantes) la producción de calor «sin escalofríos» en la grasa externa es muy alta o se realiza un intenso es parda (v. 225). Un estímulo frío libera de forma fuerza corporal, por lo que el calor se debe reflejar adrenalina en el tejido adiposo (receptores minar mediante evaporación (B3 y C). H (S_3 adrenérgico), que allí: 1) estimula la lipólisis y agua eliminada por este mecanismo llega a la 2) estimula la expresión de la lipoproteína lipasa superficie cutánea mediante difusión (sudor) (aumenta la oferta de ácidos grasos; v. 254, LPL) ración insensible) o se produce por la activa y la termogenina (= UCPI, v. 230). Este uniporte ción neuronal de las glándulas sudoríparas de H^+ de la cara interna de la membrana (B3; v. 78 y ss. y 225, D). El cuerpo elimina mitocondrial genera un gradiente de H^+ en la na 2.428 kJ de calor por litro euaporado. membrana interna mitocondrial (v. 17, B2) y Cuando la temperatura ambiental es de 36°C permite que la cadena respiratoria (productora de C , derecha), la pérdida de calor se produce calor) se acople con la producción de ATP.

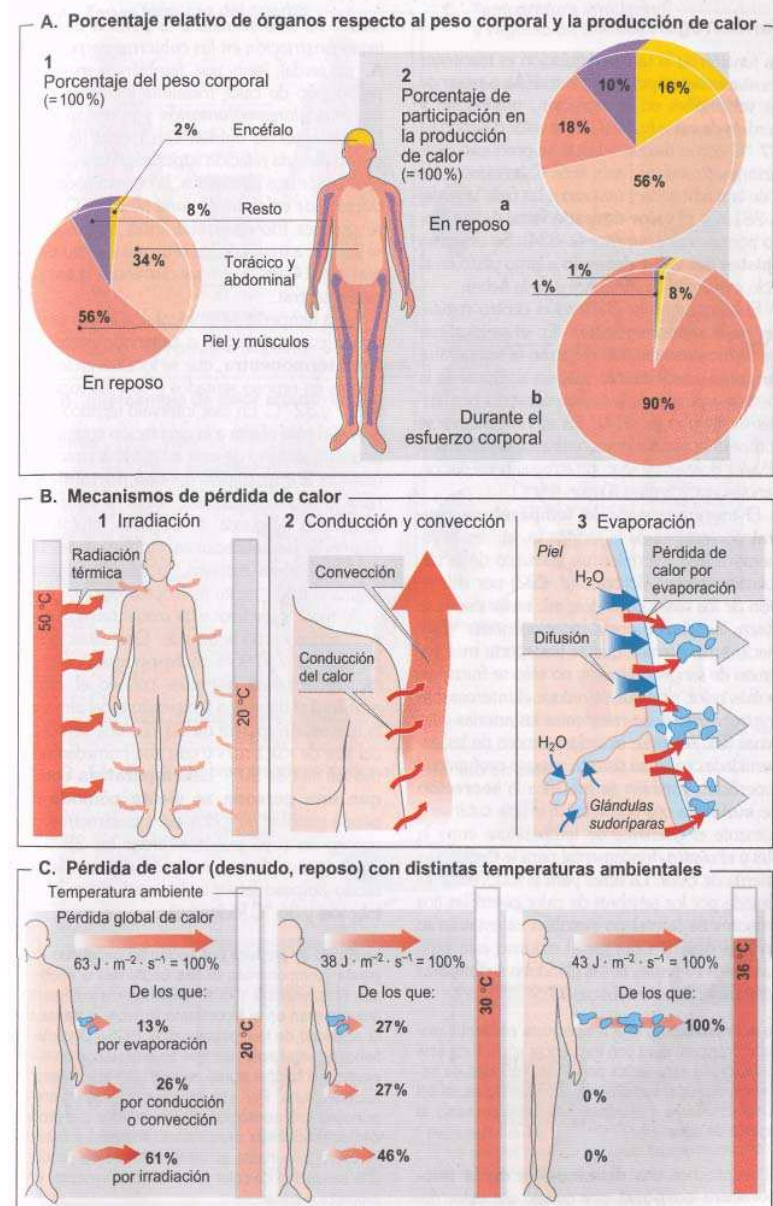
El calor producido en el organismo es distribuido por la corriente sanguínea y transportado a la superficie corporal. Esta corriente interna (= convección) para captar calor. Para volver calor sólo resulta posible cuando la temperatura a recuperar el equilibrio hay que aumentar to en la piel es menor que la interna. La dren/ación davía más la pérdida por evaporación. Para cutánea es decisiva para el transporte de calor perder calor por evaporación hace falta que el hacia la piel (v. 224).

En la pérdida de calor (corriente externa de na, desierto). Cuando la humedad relativa del calor) (B) están implicados:

1. La radiación térmica (B1 y C). La den tolerar en reposo temperaturas de hasta cantidad de calor perdida mediante irradiación 33°C . depende de la temperatura de la fuente de ra-

diación (a la cuarta potencia). Esta ley se aplica para la superficie cutánea, pero también para las personas y objetos del entorno, de modo que cuando su temperatura supera la cutánea se produce captación de dicho calor y si fuera menor (o no existiera una fuente de radiación ambiental, como el cielo nocturno sin nubes) la piel perdería el calor.

La radiación no necesita un vehículo para transmitir temperatura y no se modifica por la temperatura del aire (¡el aire es una mala fuente de radiación!); por eso, se puede perder calor en una habitación fría, aunque circule un aire cálido, y se puede ganar calor en el sol (en ausencia de aire) o en una cámara de rayos infrarrojos (aunque el aire sea frío).



Termorregulación

La función de la termorregulación es mantener constante la temperatura central (A), a pesar de las variaciones en la captación, producción y pérdida de calor (v. 222). Este valor deseado es 37°C como media, aunque se producen oscilaciones diarias de hasta $0,6^{\circ}\text{C}$ (mínimo a las 3 de la madrugada y máximo a las 6 de la tarde; v. 381, C). El valor deseado viene determinado por un «reloj interno» (v. 334). Se observan ajustes del valor deseado a largo plazo en el ciclo menstrual (v. 299, A3) y en la fiebre.

El hipotálamo (v. 330) es el centro regulador de la termorregulación. En él se localizan los termosensores, que registran la temperatura central y reciben información adicional de la médula espinal y de los termosensores periféricos de la piel (v. 314). En el hipotálamo se compara la temperatura central (valor real) con el valor deseado y se contrarregulan las discordancias entre ambas (D y v. 4 y s.).

El incremento de la temperatura central por encima de la teórica (p. ej., en el esfuerzo físico) determina un aumento de la circulación interna de calor (v. 222) por dilatación de los vasos cutáneos; así, en los dedos se abren las anastomosis arteriovenosas. Este mecanismo permite que se transporte más volumen de sangre/tiempo y no sólo se transporta más calor, sino que se reduce el intercambio contracorriente de calor entre las arterias y las venas (B). Además, la sangre venosa de las extremidades pasa del sistema venoso profundo al superficial. También se modifica la secreción de sudor, lo que enfría la superficie cutánea y aumenta el gradiente de temperatura entre la piel y el centro, fundamental para la circulación interna de calor. La señal para la sudoración es emitida por los sensores de calor centrales (los sensores de la piel no perciben calentamiento en esta situación porque el entorno está frío). Las fibras eferentes de las glándulas sudoríparas son colinérgicas simpáticas (D).

La aclimatación a una temperatura ambiental elevada (trópicos) dura con frecuencia años. Esta aclimatación se caracteriza por: 1) la velocidad de secreción de sudor aumenta; 2) el contenido en sal del sudor disminuye, y 3) aumenta la sed y, por tanto, la ingesta de agua.

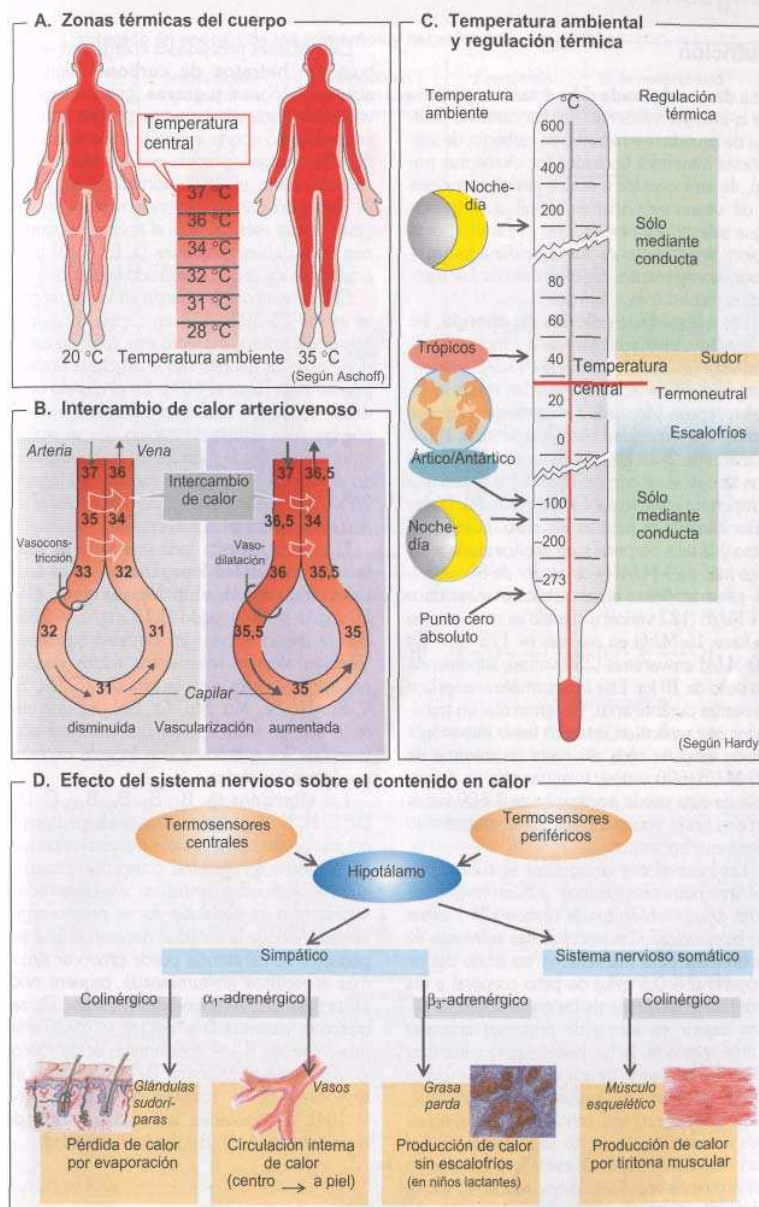
Si se produce una disminución de la temperatura corporal por debajo del valor de-

seado, no sólo se reduce la pérdida de calor (vasoconstricción en las cubiertas corporales, A, izquierda), sino que también aumenta la producción de calor mediante los movimientos musculares voluntarios y la tiritona (D). Los lactantes se enfrían con mucha facilidad por su elevada relación superficie/volumen. En ellos existe una alternativa, la denominada producción de calor sin tiritona (v. 222). Cuando se produce frío ambiental, estas tres medidas se activan a través de los sensores de frío de la piel (v. 314) antes de que disminuya la temperatura central.

En la temperatura ambiental, a la que se resoponde con sudoración o tiritando, existe una zona termoneutra, que se localiza en los países en reposo sentados y casi sin ropa entre 27 y 32°C . En este intervalo térmico la regulación sólo afecta a la circulación cutánea. El pequeño tamaño de este intervalo térmico demuestra la importancia del comportamiento para la termorregulación, incluido el tipo del vestido, la búsqueda de sombras, el calentamiento de las habitaciones, etc. En situaciones de temperatura extrema, el comportamiento resulta el instrumento más decisivo (C).

A nivel subjetivo esta zona termoneutra se describe como agradable. Esta situación se produce para el 95% de las personas con una ropa y actividad normales cuando el clima ambiental tiene una temperatura del aire y de la irradiación (pared) de 23°C , una velocidad del aire de $<0,1$ m/s y con una humedad relativa del aire de 50%. La temperatura con la que una persona se sienta cómoda depende también de todos estos parámetros. En reposo sin ropa puede alcanzar los 28°C y en el agua oscila en función del espesor del pániculo adiposo (aislante térmico) entre 31°C (obesos) y 36°C (delgados).

La fiebre se produce por acción de *pirógenos exógenos* (componentes de las bacterias) o *endógenos* (interleucinas y otras citocinas macrofágicas), que generan en el hipotálamo la fiebre a través de la actividad de la prostaglandina PGE_2 . Durante la fiebre, la regulación térmica se realiza con un nivel mayor de temperatura, ya que el valor deseado también sube. Por eso, el cuerpo experimenta al principio una sensación de frío relativa (se producen contracciones musculares: tiritones) y cuando la fiebre baja hasta el valor deseado se produce una sensación de calor con dilatación vascular y se empieza a sudar.



Digestión

Nutrición

Una dieta adecuada debe dotar al organismo de la energía suficiente, de una cantidad mínima de proteínas e hidratos de carbono, de sustancias minerales (incluidos los elementos traza), de aminoácidos y ácidos grasos esenciales y de vitaminas. Además, tiene que aportar agua suficiente y para facilitar el tránsito por el colon debe contener los denominados residuos, componentes no digeribles de las plantas, como celulosa o lignina.

Las necesidades diarias de **energía**, las que cubren el intercambio de energía y el rendimiento (1 J/s = 1 vatio = 86,4 kJ/d), dependen de muchos factores y pueden variar incluso en reposo (necesidad en reposo). Hay que definir una necesidad *basal* que se mide 1) por la mañana; 2) en ayunas; 3) en reposo; 4) con una temperatura corporal normal, y 5) con una temperatura ambiental cómoda (v. 224). Dicho valor cambia en función del sexo, la edad, el peso y la talla corporal y en adultos viene a ser algo más de 7 MJ/d (= alrededor de 80 vatios). El esfuerzo físico aumenta dicho valor unos 11 MJ/d (127 vatios) y cuando es muy intenso lo hace 15 MJ/d en mujeres (= 175 vatios) y 20 MJ/d en varones (230 vatios), suponiendo un peso de 70 kg. Este intercambio *energético* se realiza durante años, de forma que un trabajador que realice un esfuerzo físico importante puede emplear cada día hasta un máximo de 50 MJ/d (600 vatios), mientras que un deportista de élite puede emplear hasta 1.600 vatios en dos horas (maratón), siendo su intercambio diario mucho menor.

Las necesidades energéticas se cubren con los tres nutrientes básicos: *albúmina* (proteínas), *grasas e hidratos de carbono* (B y textos de bioquímica). Las necesidades mínimas de proteínas para mantener el equilibrio del nitrógeno son 0,5 gAg de peso corporal y día (*equilibrio mínimo*), de las que la mitad se deben ingerir en forma de proteínas animales (carne, pescado, leche, huevos) para garantizar el aporte necesario de aminoácidos esencia/es (histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina; en niños también arginina). No se suelen encontrar cantidades suficientes de estos aminoácidos en las proteínas vegetales, lo que reduce su «*ua/or biológico*» a la mitad.

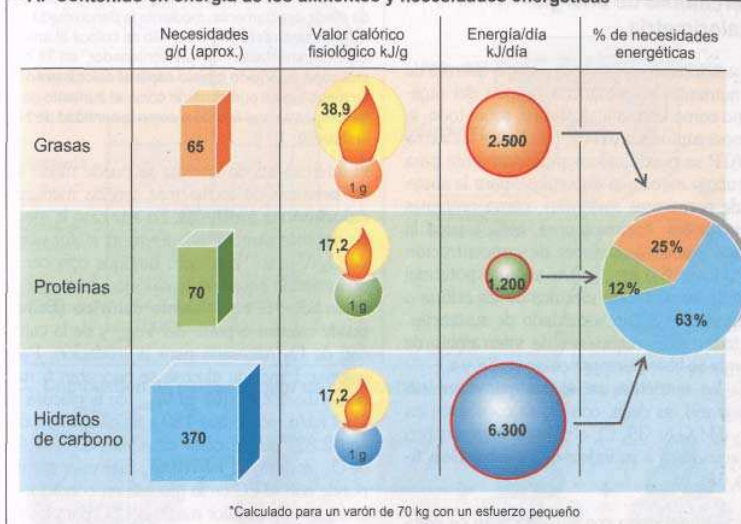
Las restantes necesidades energéticas se cubren con hidratos de carbono (almidón azúcar, glucógeno) y **grasas** (grasas y aceites vegetales y animales), que se pueden sustituir entre sí como aporte energético. Se puede reducir la energía aportada por los hidratos de carbono hasta el 10% (normal 60%), antes de que aparezcan alteraciones metabólicas. La grasa resulta esencial para el aporte de *vitaminas liposolubles* (vitaminas D, E, K, A) y de ácidos grasos esencia/es (ácido linoleico).

El aporte medio de energía en forma de grasa es del 25-30% (1/3 en forma de ácidos grasos esenciales) (A), pero este valor aumenta si lo hacen las necesidades energéticas (trabajo intenso llega hasta el 40%). En el mundo occidental se ingiere una dieta demasiado rica en energía para el tipo de trabajo que se realiza (grasas en lugar de hidratos de carbono), siendo destacable el consumo de alcohol (aprox. 30 y/g). La consecuencia de esta excesiva ingesta energética es el sobrepeso.

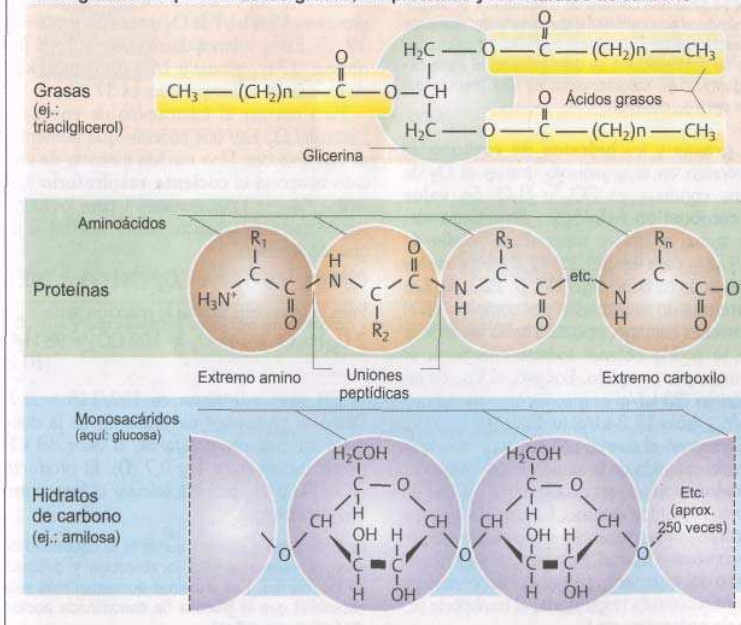
El cuerpo necesita toda una serie de sustancias minerales inorgánicas: sobre todo calcio (800 mg/d; v. 290 y s.), hierro (10-20 mg/d; v. 90) y yodo (0,15 mg/d; v. 288), que se deben aportar en cantidad suficiente. También algunos «*elementos traza*» pueden resultar esenciales para la vida (As, F, Cu, Si, V, Sn, Ni, Se, Mn, Mo, Cr, Co), aunque una dieta normal suele aportar una cantidad adecuada de los mismos y una ingesta excesiva puede resultar tóxica.

Las vitaminas (A, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, D₂, D₃, E, H, K₁, K₂, ácido fólico, ácido pantoténico) son productos orgánicos necesarios para el metabolismo (en general como coenzimas) y que no se pueden sintetizar en la cantidad necesaria o en absoluto por el propio organismo. Aunque la cantidad necesaria suele ser pequeña, su deficiencia puede provocar síntomas específicos (*avitaminosis*): ceguera nocturna (vitamina A), escorbuto (vitamina C), raquitismo (vitamina D = calcio; v. 292), anemia (vitamina B₁₂ = cobalamina; ácido fólico; v. 90), beri-beri (vitamina B₁ = tiamina) y alteraciones de la coagulación (vitamina K; v. 104). En ocasiones, la ingesta excesiva de una vitamina (A, D, B₃) produce toxicidad.

A. Contenido en energía de los alimentos y necesidades energéticas



B. Degradación química de las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono



Intercambio de energía y calorimetría

El metabolismo convierte la energía química de los nutrientes en sustancias propias del organismo como la creatinafosfato y, sobre todo, la adenosinatrifosfato (ATP). La energía en forma de ATP se puede utilizar posteriormente para el trabajo mecánico (músculos), para la síntesis de numerosas sustancias, como proteínas estructurales, enzimas, urea, etc., y para la generación de gradientes de concentración (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , etc.), cuya energía potencial permite la excitación eléctrica de las células o el transporte activo secundario de sustancias. En todas estas reacciones de intercambio de energía se libera siempre *calor* (v. 38 y s.).

Si los nutrientes se oxidan por completo («quemar»), es decir, con O_2 se convierten en CO_2 y H_2O (v. 39, C), el contenido energético útil equivaldrá a su **valor de combustión física** (Vc_f).

El Vc_f se determina con el **calorímetro de combustión** (A). En un contenedor de agua aislado del calor se sitúa una cámara de combustión, en la que se introduce una cantidad determinada del nutriente correspondiente y se quema (con O_2). El calor liberado en esta reacción se determina en el agua circundante, cuyo calentamiento es una medida del valor del Vc_f deseado.

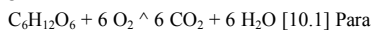
Las **grasas** y los hidratos de carbono se convierten en el organismo gracias al O_2 de forma continua en CO_2 y H_2O . Su **valor** de combustión fisiológica (Vc_{fs}) equivale, por tanto, al Vc_f y supone una *media* de 38,9 kJ/g para las grasas y 17,2 kJ/g para los hidratos de carbono digeribles (v. 227, A). Las proteínas no se degradan por completo en el organismo humano, sino sólo hasta urea, de la que se podría obtener todavía energía si se quemara por completo. Por eso, el Vc_{fs} de las proteínas (23 kJ/g) es mayor como media que su Vc_{iso} (sólo 17,2 kJ/g) (v. 227, A).

En reposo el cuerpo utiliza gran parte de la energía obtenida de la alimentación en producir **calor**, porque casi no tiene que *realizar* un trabajo mecánico externo. La pérdida de calor se corresponde (para una temperatura corporal constante) con el intercambio de energía dentro del organismo (el trabajo del corazón y de la musculatura respiratoria, el transporte activo de sustancias, etc.).

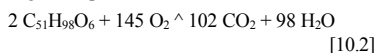
La cantidad de calor liberada por el cuerpo se puede medir directamente, mediante la denominada **calorimetría directa** (B). Para ello se coloca al animal de experimentación en un contenedor, en el que una capa de líquido o hielo capta el calor liberado y su magnitud se puede medir como el aumento de la temperatura en el líquido o como la cantidad de hielo disuelto.

El intercambio de energía se puede medir en las personas de forma más sencilla mediante calorimetría indirecta. En este caso la medida del **intercambio de energía** es el **consumo de O_2** (V_{O_2} ; v. 120), pero hay que conocer el denominado **equivalente calórico** del nutriente «quemado». El equivalente calórico (**EC**) se puede calcular a partir del V_{O_2} y de la cantidad de O_2 necesaria para la oxidación. Para quemar 1 mol de glucosa se necesitan 6 mol de O_2 ($6 \cdot 22,4$ l) (C). El V_{O_2} de la glucosa es 15,7 kJ/g, por lo que 180 g de glucosa producen 2.827 W de calor consumiendo 134,4 l de O_2 , es decir, 21 kJ/l de O_2 . Este valor corresponde con el EC de la glucosa en condiciones estándar (C). El valor medio del EC para los hidratos de carbono alimentarios en condiciones estándar (0°C) es 21,15 kJ/l de O_2 , para las grasas es 19,6 kJ/l de O_2 y para las proteínas 19,65. Estos valores disminuyen a 18,8 (*hidratos*), 17,6 (*grasas*) y 16,8 (*proteínas*) kJ/l de O_2 cuando la temperatura es 37°C .

Para calcular el intercambio de energía a partir del EC hay que conocer *qué* nutrientes se van a oxidar. Una medida inexacta de este dato la aporta el cociente respiratorio ($\text{CR} = \text{V}_{\text{CO}_2}/\text{V}_{\text{O}_2}$; v. 120), que vale 1 para los hidratos de carbono sencillos, como muestra la siguiente reacción:

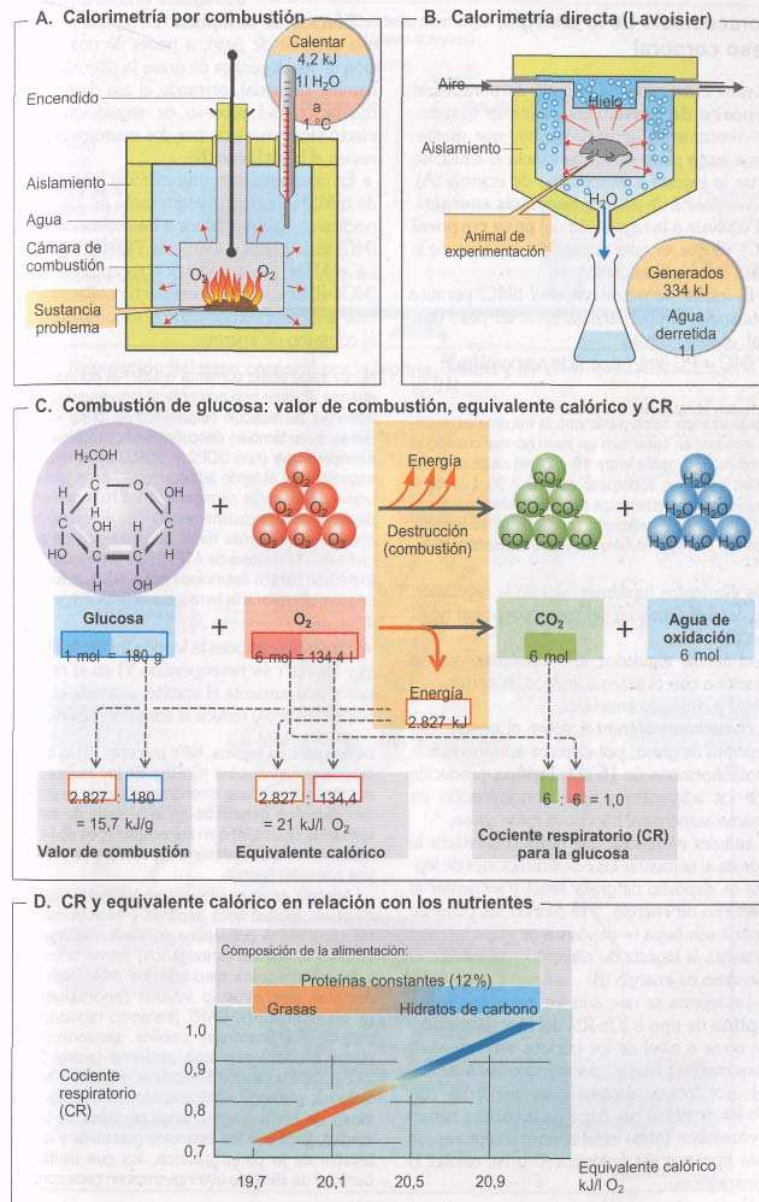


Para la grasa triptalmina la reacción sería:



El CR para esta grasa es $102/145 = 0,7$. Como el porcentaje de proteínas de la dieta suele ser bastante constante, el valor del CR puede oscilar entre 1 y 0,7 (D). El **producto entre EC y V_{O_2}** permite calcular el intercambio de energía.

La ingesta de nutrientes aumenta la necesidad de energía, necesaria para la absorción y depósito de los mismos. Las proteínas aumentan más esta necesidad que la glucosa (la denominada **acción dinámica específica**).



Homeostasis de la energía, peso corporal

El mayor depósito de energía corporal es el depósito de **grasa**. Para mantener su tamaño (mecanismo *lipostático*), hay que mantener a largo plazo de forma exacta el equilibrio entre la ingesta y el consumo de energía (A). La regulación de esta **homeostasis** energética equivale a la regulación del **peso corporal** (PC), ya que su valor depende sobre todo de la masa del depósito de grasa.

El índice de masa corporal (IMC) permite determinar si una persona tiene un peso normal, elevado o bajo:

$$IMC = PC [kg] / (\text{superficie corporal } [m])^2$$

[10.3]

Considerando como parámetro la máxima esperanza de vida, se considera un peso *normal* cuando el valor de IMC oscila entre 19 y 24 en mujeres y 20-25 en hombres; *sobrepeso* es IMC > 30. La obesidad reduce la esperanza de vida y el aumento de IMC también se relaciona con la diabetes mellitus (tipo II), con la hipertensión y con las cardiopatías.

Los elementos fundamentales en la regulación del depósito de grasa y del **peso corporal** (v. 4) son (B):

» el centro regulador, el hipotálamo, que se relaciona con el sistema límbico, la corteza cerebral y el tronco encefálico; » conexiones *aférentes* sobre el tamaño del depósito de grasa, por ejemplo en forma de la proteohormona de 16 kDa leptina producida por los adipocitos y cuya concentración en plasma aumenta al hacerlo la masa grasa; * *señales eferentes*, que pueden a) reducir la ingesta al aumentar las concentraciones de leptina (= depósito de grasa lleno) y aumentar el consumo de energía, y b) cuando las cifras de leptina son bajas (= depósitos de grasa vacíos) aumenta la ingesta de alimento y se reduce el consumo de energía (B).

La leptina se une con los receptores de leptina de tipo b (Ob-Rb) del hipotálamo (entre otros a nivel de los núcleos ventromedial, dorsomedial, lateral, paraventricular y arcuato), por lo que determinadas neuronas con Ob-Rb se sitúan por fuera de la barrera hematoencefálica (otras células con receptores de este tipo son los linfocitos T y las células B pancreáticas).

Efectos de la leptina. La leptina provoca una *pérdida de peso*, a través de una reducción de los depósitos de grasa (a diferencia de la hambre primaria), cerrando el asa de retroalimentación del proceso de regulación. Este efecto viene mediado por dos neurotransmisores en el hipotálamo (B): » En ocasiones la leptina estimula la liberación de ct-MSH (hormona estimulante de los melanocitos a), que *pertenece* a las melanocortinas (MC) sintetizadas a partir de POMC (v. 280). La oim-MSH actúa sobre los receptores MC4 (MC4-R) de distintas áreas del hipotálamo e inhibe la ingesta aumentando el tono simpático y el consumo de energía.

No se sabe cómo aumenta α -MSH el consumo de energía. Parece que aumenta el tono muscular y la actividad del músculo esquelético de forma inconsciente, pero también descubre unas **proteínas desacopladoras** (tipo UCP2 y UCP3) en el músculo esquelético y el tejido adiposo, que hacen la membrana mitocondrial permeable a los hidrogeniones, desacoplando la cadena respiratoria y desviando la energía química más hacia la producción de calor que hacia la síntesis de ATP. Estas proteínas, cuya expresión parece estimulada por α -MSH, actúan de una forma similar a la termogenina (= UCP1; v. 222).

» En otras ocasiones la leptina inhibe la liberación de NPY (= neuropéptido Y) en el hipotálamo, que aumenta el apetito, estimula el tono parasimpático y reduce el consumo de energía.

Deficiencia de leptina. NPY aumenta (B) la secreción de gonadolibarina (GnRH). En las mujeres caquéticas se produce *amenorrea*. Cuando se producen **defectos genéticos** en la síntesis de leptina (gen de la obesidad) o en su receptor (gen *db* [= diabetes]) se retrasa el desarrollo puberal y se produce una *obesidad precoz*.

Además de un control a largo plazo del depósito de grasa, existen otros péptidos y neurotransmisores controlados por leptina en parte. Algunos **estimulan el apetito (orexígenos)** (como orexina A y B, noradrenalina mediante los receptores O_2), j mientras que otros lo inhiben (**anorexígenos**) (p. ej., CCK, CRH, CART [transcrito regulado por cocaína y anfetaminas], insulina, serotonina). Al- gunos péptidos provocan **saciedad** (como CCK, GLP-1 [amida péptido parecida al glucagón], soma-tostatina, glucagón, GRP [péptido liberador de gas-trina]), de forma que son estos péptidos **de la saciedad**, junto con los estímulos gustativos y la distensión de la pared gástrica, los que limitan la cantidad de alimento que ingerimos en cada comida.

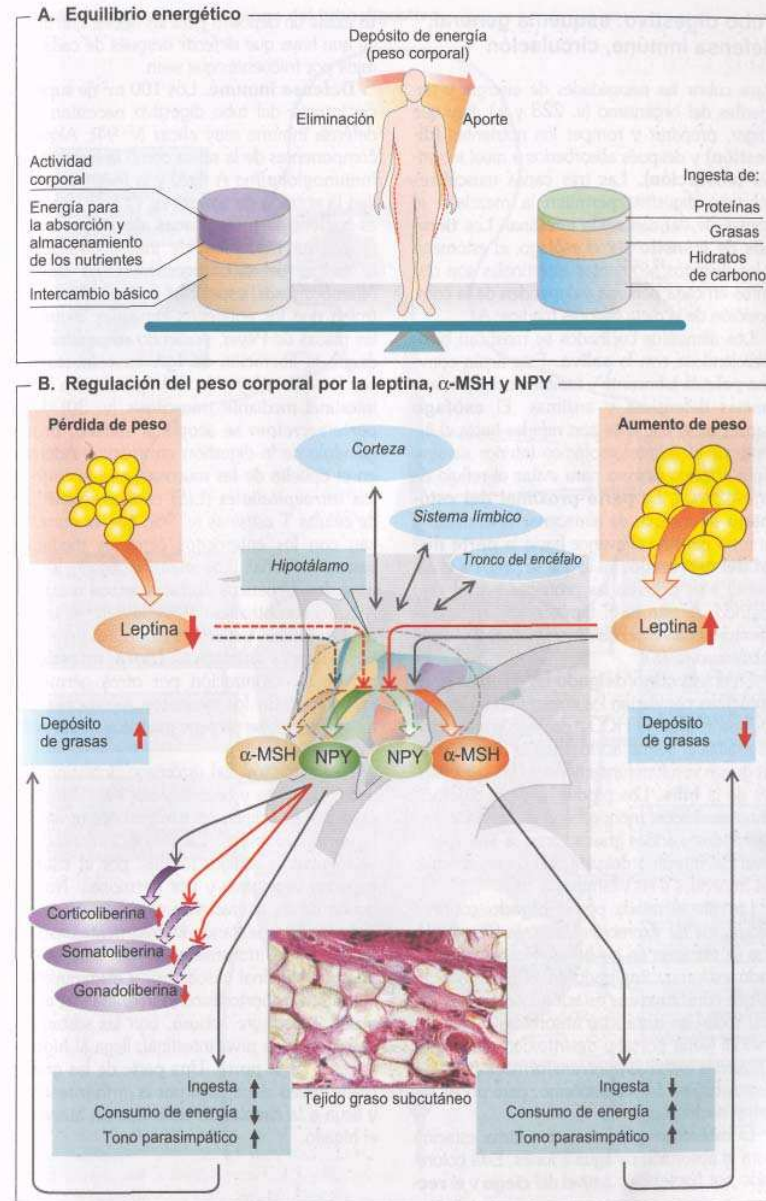


Tabla 10.3 Homeostasis de la energía, peso corporal

Tubo digestivo: esquema general, defensa inmune, circulación

Para cubrir las necesidades de energía y nutrientes del organismo (v. 228 y s.), hay que tragar, preparar y romper los nutrientes (digestión) y después absorberlos a nivel intestinal (absorción). Las tres capas musculares del tubo digestivo permiten la mezcla y el transporte del contenido intestinal. Los tiempos de tránsito por el esófago, el estómago y los distintos segmentos intestinales son distintos en cada persona y dependen de la composición de la dieta (valores medios; A).

Los alimentos cocinados se mastican bien, mezclándose con la saliva. Esta actúa como una película lubricante y también contiene sustancias defensivas y enzimas. El **esófago** transporta el alimento con rapidez hacia el estómago. El esfínter esofágico inferior se abre durante poco tiempo para evitar el reflujo de jugo gástrico. La **parte proximal** del estómago se encarga de almacenar el alimento y su tono permite el avance hacia la **parte distal** del estómago, en la que se prepara el alimento y se digieren las proteínas por el jugo gástrico. A este nivel también se produce el fraccionamiento del quimo y se libera el **factor intrínseco** (v. 90).

En el intestino delgado las enzimas pancreáticas convierten los nutrientes en elementos absorbibles. El HCO_3^- del jugo pancreático neutraliza el quimo ácido. Para la digestión de las grasas resultan fundamentales las sales biliares de la bilis. Los productos de la digestión (monosacáridos, monoglicéridos, aminoácidos, dipéptidos y ácidos grasos libres) se absorben a nivel del intestino delgado, junto con el agua, los minerales y las vitaminas.

La bilis secretada por el hígado contiene productos de **excreción** (como la bilirrubina), que se eliminan en las heces. Por tanto, el hígado está muy implicado en el metabolismo, ya que constituye una estación intermedia para casi todas las sustancias absorbidas a nivel intestinal (vena porta) y desintoxica numerosas sustancias extrañas (**biotransformación**) y productos finales del metabolismo, para poder excretarlos después.

El **intestino grueso** es la última estación para la absorción de agua e iones. Está colonizado por bacterias y a nivel del ciego y el rec-

to existe un depósito para las heces, que impide que haya que **defecar** después de cada comida por frecuentes que sean.

Defensa inmune. Los 100 m^2 de superficie interna del tubo digestivo necesitan una defensa inmune muy eficaz (v. 94). Algunos componentes de la saliva como la mucina, la **inmunoglobulina A (IgA)** y la **lisozima** impiden la entrada de agresores. El **jugo gástrico** es bactericida y las **placas de Peyer** constituyen un tejido linfoide inmunocompetente propio del tubo digestivo. Unas **células Membranosas** especiales de la mucosa controlan que los antígenos luminales lleguen a las placas de Peyer, pudiendo responder mediante la liberación de IgA en colaboración con los **macrófagos** (v. 98). IgA alcanza la luz intestinal mediante **transcitosis** (v. 30). Una parte secretora se acopla al epitelio, protegiéndolo de la digestión enzimática. Además en el epitelio de las mucosas existen **linfocitos intraepiteliales (LIE)** con características de células T asesinas (v. 98), que se comunican con los enterocitos cercanos mediante sustancias señal. Los **macrófagos** de los sinusoides hepáticos (**células estrelladas de Kupfer**) son otro bastión de la defensa inmune. Por último, la siembra del intestino grueso por bacterias fisiológicas (**flora intestinal**) impide la colonización por otros gérmenes patógenos. En los neonatos, la mucosa del tubo digestivo se protege gracias a la **IgA** de la leche materna.

La irrigación del estómago, intestino, hígado, páncreas y bazo (aprox. 30% del gasto cardíaco) se origina en tres grandes ramas de la aorta abdominal. La circulación intestinal se regula por reflejos locales, por el sistema nervioso vegetativo y por hormonas. No depende de las alteraciones generales (**autorregulación**), aumentando intensamente después de la ingesta (transmisor: acetilcolina, VIP = péptido intestinal vasoactivo) y disminuyendo durante el esfuerzo físico (noradrenalina, entre otros). La sangre uenos, con las sustancias reabsorbidas a nivel intestinal, llega al **hígado** a través de la **porta**. Una parte de las grasas reabsorbidas es captada por la **linfa intestinal** y llega a la circulación sistémica sin atravesar el hígado.

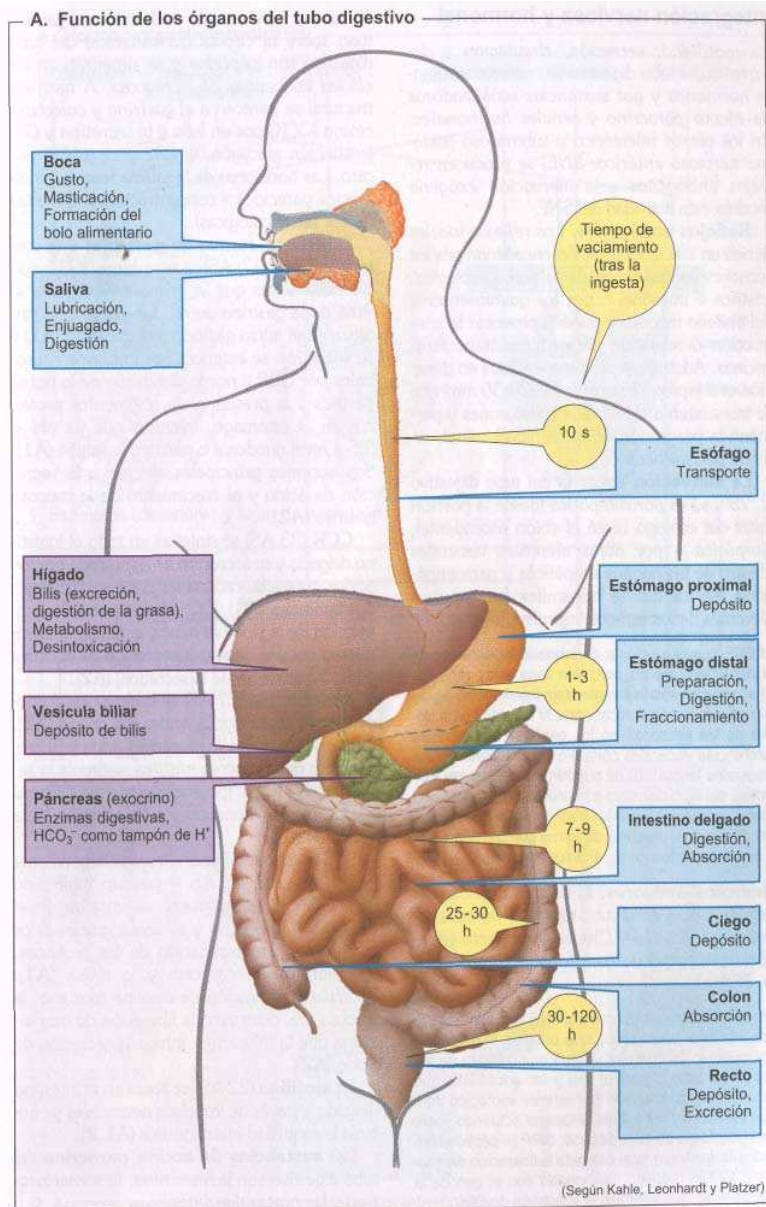


Tabla 10.4 Tubo digestivo: esquema general

Integración nerviosa y hormonal

La **motilidad**, **secreción**, **circulación** y **desarrollo** del tubo digestivo se controla mediante hormonas y por sustancias señalizadoras de **efecto paracrino** y **señales hormonales**. En los plexos mientérico y submucoso (sistema nervioso **entérico**; **SNE**) se producen reflejos endógenos y la inervación **exógena** modula esta actividad del SNE.

Reflejos endógenos. Los **reflejos locales** tienen un efecto local, se desencadenan por los sensores de distensión de la pared esofágica, gástrica e intestinal o por los quimiosensores del epitelio mucoso y pueden provocar la contracción o relajación de las fibras musculares vecinas. Además se producen reflejos en dirección oral (aprox. 2 mm) o anal (20-30 mm) que se transmiten a través de interneuronas y permiten la progresión del contenido luminal: **reflejos peristálticos**.

La inervación externa del tubo digestivo (v. 78 y s.) es parasimpática (desde la porción distal del esófago hasta el colon ascendente), simpática y por fibras aferentes viscerales (dentro de los nervios simpáticos y parasimpáticos), en los que se transmiten los impulsos aferentes de los **reflejos suprarregionales**.

El SNE puede funcionar de forma independiente de la inervación externa, pero ésta tiene estas ventajas: a) segmentos relativamente alejados del tubo digestivo se pueden comunicar entre sí con rapidez a través de las neuronas en los ganglios abdominales (aferencias viscerales cortas) o del SNC (aferencias viscerales largas); b) se pueden subordinar las funciones del tubo digestivo a las necesidades del organismo en conjunto, y c) las vías del tubo digestivo se integran a nivel cerebral, de forma que pueden llegar a ser conscientes (p. ej., el dolor abdominal).

Neurotransmisores. El sistema nervioso vegetativo libera en el tubo digestivo noradrenalina y acetilcolina (ACh), el último tanto en las fibras pre como posganglionares (= entéricas) (v. 78 y s.).

Otros neurotransmisores del SNE son: **VIP** (= péptido intestinal vasoactivo), que provoca la relajación del músculo liso circular y de la musculatura de los vasos del tubo digestivo; **met** y **leu-enkefalina**, que refuerzan la contracción del esfínter esofágico inferior, del píloro y del esfínter ileocecal actuando sobre los receptores de los opiáceos; **GRP** (= péptido liberador de gastrina), que estimula la liberación de gastrina; **CRGP** (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), que estimula la liberación de SIH.

Todas las **hormonas** endocrinas (que actúan sobre la circulación sistémica) del tubo digestivo son **péptidos** y se sintetizan en las células endocrinas de la mucosa. A nivel estructural se parecen a a) **gastrina** y **colecistocinina** (CCK) por un lado y b) **secretina** y **GIP** (y también glucagón, v. 282 y s.; y **VIP**) por otro. Las hormonas de la misma familia tienen efectos parecidos a concentraciones más altas (p. ej., farmacológicas).

Existen dos formas de gastrina: una corta (GI 7 con 17 AS) y otra larga (G34 con 34 AS), de las que la primera representa el 90% de la gastrina antral. La gastrina se sintetiza en el antro gástrico y el duodeno (A1) y su secreción se estimula por impulsos neuronales por GRP y por la distensión de la pared gástrica y la presencia de fragmentos proteicos en el estómago, mientras que un pH < 3,5 a nivel duodenal o gástrico la inhibe (A1). Sus acciones principales afectan a la secreción de ácido y al crecimiento de la mucosa gástrica (A2).

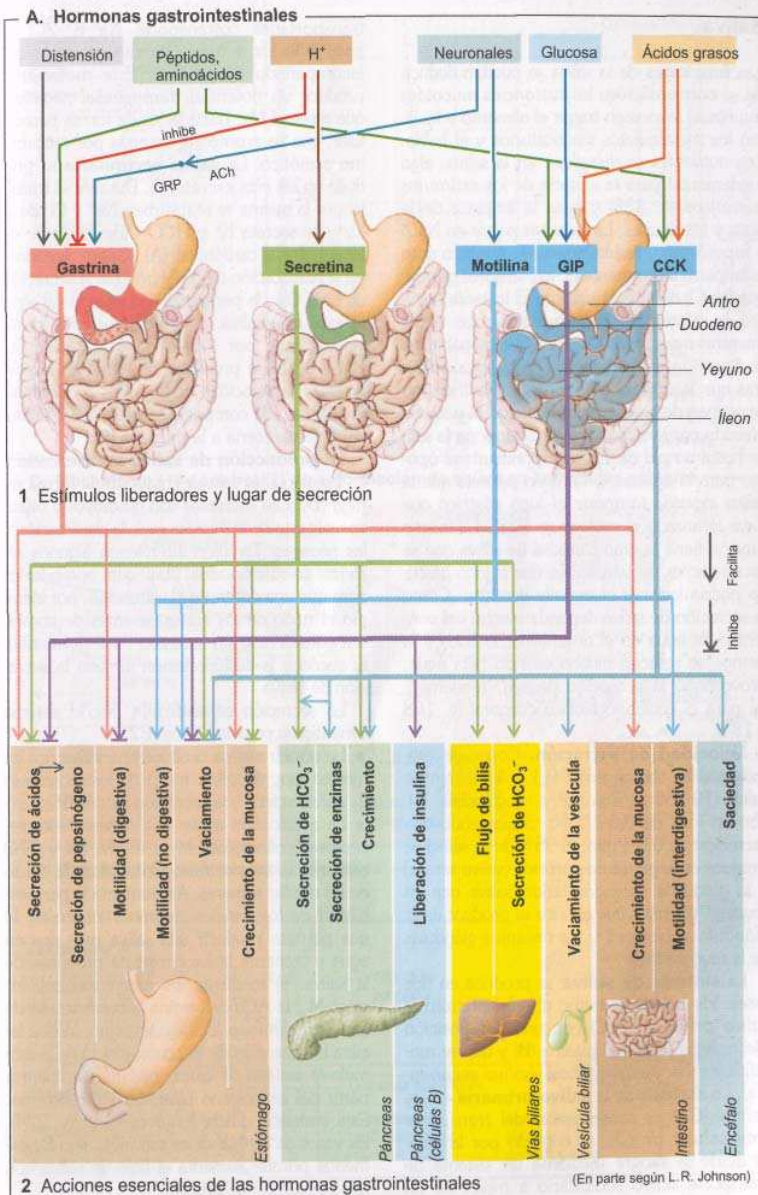
CCK (33 AS) se sintetiza en todo el intestino delgado y su secreción es estimulada por los ácidos grasos de cadena larga y los oligopéptidos lumbinales (A1). CCK desencadena la contracción de la vesícula biliar y estimula el crecimiento del páncreas y la secreción de enzimas y HCO_3^- (a través de la secretina) (A2).

La secretina (27 AS) se sintetiza en el duodeno y se libera por la acidez del quimo (A1). La secretina inhibe la secreción ácida y el crecimiento de la mucosa gástrica, estimula la secreción de HCO_3^- (potenciado por la CCK) y el crecimiento del páncreas y el flujo de bilis hacia el hígado (A2).

El GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa con 42 AS = péptido inhibitorio gástrico = enterogastrona) se sintetiza en el duodeno y el yeyuno y se libera gracias a los fragmentos de degradación de las proteínas, los hidratos de carbono y la grasa (A1). Estimula la liberación de insulina (por eso, la glucosa oral determina la liberación de más insulina que la infusión) e inhibe la secreción de ácido (A2).

La motilina (22 AS) se libera en el intestino delgado a través de impulsos neuronales y controla la motilidad interdigestiva (A1,2).

Las sustancias de acción paracrina del tubo digestivo son la histamina, la somatostatina y las prosiangandinas.



Saliva

Las **funciones** de la saliva se pueden deducir de su composición: las sustancias mucoides (*mucinas*) favorecen tragar el alimento y facilitan los movimientos masticatorios y el habla. Los nutrientes se *disuelven* en la saliva, algo fundamental para la eficacia de los *estímulos gustativos* (v. 338) y para la limpieza de la boca y los dientes. La saliva es pobre en NaCl e *hipotónica* y resulta adecuada también para la limpieza intermitente de los sensores gustativos (NaCl) durante la ingesta. El lactante necesita la saliva para impermeabilizar los labios mientras mama. La α -amilasa (= ptialina) inicia la *digestión* del almidón ya en la boca, mientras que la *inmunoglobulina A* y la *lisozima* se ocupan de la defensa inmune (v. 94 y s.). Su *elevado contenido en HCO_3^-* tampona la saliva hasta un pH de 7, correspondiente al óptimo para la amilasa, y también permite que la saliva ingerida *tampone el jugo gástrico* que haya alcanzado el esófago (v. 238). La misma función tiene la gran cantidad de saliva que se secreta antes del vómito, ya que el jugo gástrico podría lesionar el esmalte dentario. Como la secreción de saliva depende mucho del contenido de agua en el organismo, la boca y la faringe se resecan mucho cuando falta agua, provocando la sensación de *sed*, fundamental para el equilibrio hídrico corporal (v. 168 y 184).

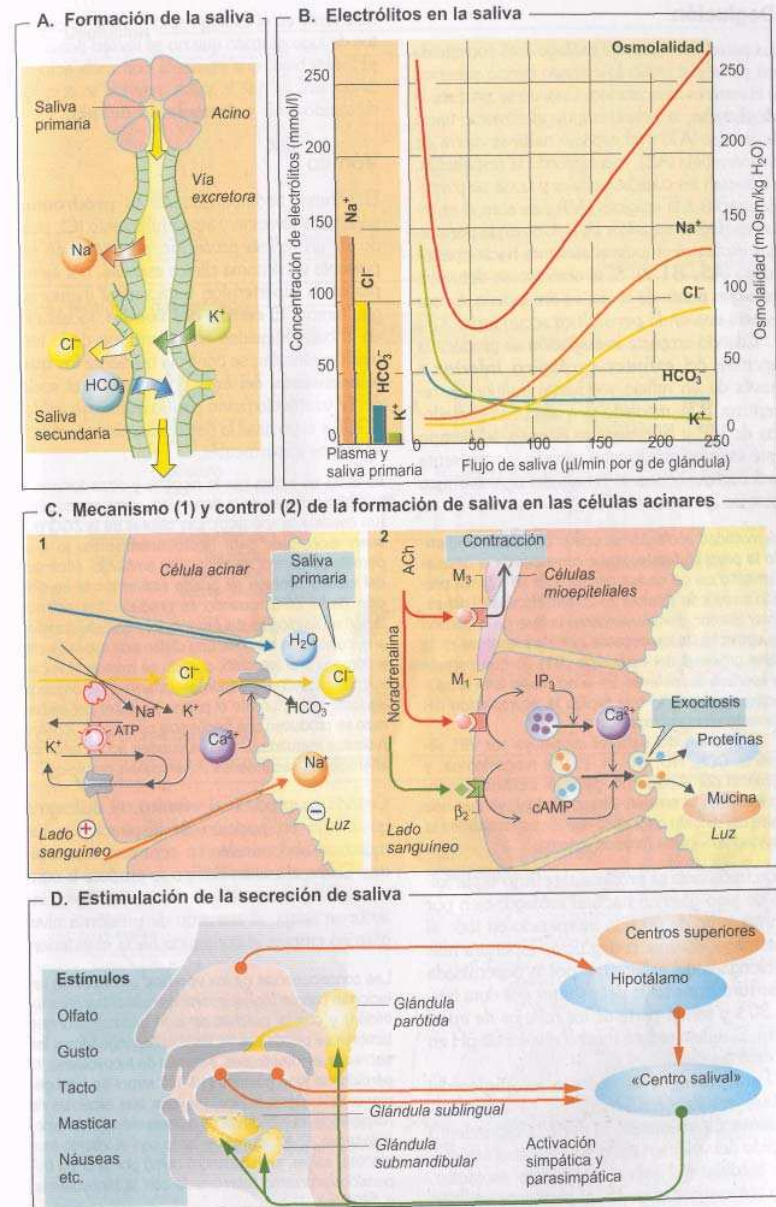
Velocidad de secreción. Con cada estimulación se liberan entre 0,1 y 4 ml/min de saliva (10-250 $\mu\text{l}/\text{min}$ por g de glándula, B), con un total de 0,5-1,5 l/d. Suponiendo una secreción de 0,5 l/min, el 95% de la saliva se produce en la *glándula parótida* (saliva serosa) y la *glándula submandibular* (saliva rica en mucina), mientras que el resto se produce en la *glándula sublingual* y las restantes glándulas de la mucosa oral.

La síntesis de saliva se produce en dos fases: los acinos (extremo distal) sintetizan la *saliva primaria* (A,C) con una composición electrolítica similar al plasma (B) y que se modifica en las vías secretoras (*saliva secundaria*). La síntesis de la saliva primaria en los acinos (CI) es consecuencia del *transporte transcelular de Cl^-* : es captado por la célula desde la sangre mediante un sistema de transporte activo secundario a través de un

transportador cotransporte $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ y pasa a la luz a través de canales aniónicos (acompañado de HCO_3^-). Este mecanismo produce un potencial transepitelial negativo, que atrae el Na^+ hacia la luz de forma paracelular, que se acompaña de agua por mecanismo osmótico. La saliva secundaria se produce en las *vías excretoras*. Durante el tránsito por la misma se reabsorben Na^+ y Cl^- de la luz y se secreta K^+ y HCO_3^- (dependiente de la anhidrasa carbónica) (A). Como predomina la reabsorción de NaCl frente a la secreción de KHCO_3 y la permeabilidad de la vía al agua es escasa, la saliva se vuelve *hipotónica* (hasta valores muy por debajo de 100 mOsm/kg H_2O ; B). Si se produjera un aumento importante de la velocidad de flujo, los procesos se invertirían y la composición de la saliva secundaria se parecería a la primaria (B).

La producción de **saliva** se desencadena en las glándulas salivales mayores de forma *refleja* (D). Los estímulos son gustativos y olfativos, el tacto de la mucosa oral, la masticación y las náuseas. También intervienen algunos *reflejos condicionados* (hay que aprenderlos para que una determinada situación, por ejemplo el ruido de los cubiertos antes de comer, sea considerado un estímulo posteriormente). El sueño y la deshidratación inhiben la secreción de saliva.

La secreción se estimula por el sistema simpático y parasimpático (C2): » La noradrenalina produce una saliva rica en mucina muy viscosa a través de los receptores β_2 adrenérgicos y la secreción de cAMP. » La acetilcolina actúa: a) a través de los receptores colinérgicos M_1 e IP_3 (v. 82 y 274) aumenta la concentración citosólica de calcio en las células acinares. Así aumenta la permeabilidad de los canales aniónicos luminales, lo que permite producir una saliva más rica en agua y aumenta la exocitosis de proteínas de la saliva; b) mediante los receptores colinérgicos M_3 , la ACh determina la contracción de las *células mioepiteliales* del acino, lo que facilita la expresión de su contenido; c) ACh estimula la síntesis de calicreína, que se libera a partir del cininógeno plasmático *bradicinina*. Esta sustancia dilata, junto con VIP (v. 234), los vasos de las glándulas salivales, algo fundamental porque aumenta el flujo de saliva con una circulación de reposo.



Deglución

La pared muscular del esófago está constituida en parte por músculo estriado (tercio superior) y el resto es músculo liso. Cuando se produce la deglución, la lengua empuja el alimento hacia la faringe (A1) y el espacio nasal se cierra de forma refleja (A2), manteniendo la respiración, se cierran las cuerdas vocales y la vía respiratoria gracias a la epiglotis (A3) y se abre el *esófago superior* (A4). Una onda peristáltica esofágica empuja el alimento hacia el estómago (A5, B1,2). Si el alimento se detuviera en algún punto de la vía, se distendería, lo que genera una onda peristáltica secundaria.

Cuando empieza la deglución se produce la apertura del esfínter **esofágico inferior** a través de un reflejo vagovagal (*relajación receptiva*- B3), mediado por neuronas liberadoras de VIP y NO; durante el resto del tiempo este esfínter permanece cerrado y representa una barrera contra el reflujo del agresivo jugo gástrico (pepsina y HCl).

La motilidad esofágica se puede demostrar **midiendo la presión luminal**, que corresponde al desplazamiento de las ondas peristálticas (B1,2). La presión en reposo alcanza 20-25 mm Hg a nivel del *esfínter inferior*, disminuyendo en la fase de relajación receptiva hasta los escasos mm Hg presentes en la parte proximal del estómago (B3), lo que permite la apertura del esfínter. En la *achalasia* falta la relajación receptiva, lo que facilita la acumulación del alimento en el esófago.

La **presión del esfínter disminuye** por VIP, secretina, CCK, NO, GIP (v. 234) y progesterona, y **aumenta** por acetilcolina, gastrina, motilina y cuando aumenta la presión intraabdominal, ya que una parte del esfínter esofágico inferior se localiza en la cavidad abdominal (presión externa).

Con frecuencia se produce el **reflujo** esporádico de jugo gástrico hacia el esófago, bien por un aumento de presión inesperado en todo el estómago, durante la *deglución* (apertura más prolongada del esfínter), o por la denominada *apertura transitoria del esfínter* que dura hasta 30 s y forma parte de los *reflejos de apertura*. El reflujo reduce mucho el valor de pH en el esófago distal.

Para proteger la **mucosa** esofágica del reflujo resultan fundamentales: a) el **aclaramiento de volumen**, es decir, el vaciamiento rápido del volumen del reflujo hacia el estómago mediante el reflejo peristáltico esofágico. Un volumen de unos 15 ml permanecería nor-

malmente en el esófago sólo 5-10 s; b) los restos de jugo gástrico que no se vacíen tienen un pH muy bajo, que aumenta con cada acto de deglución, ya que la saliva ingerida se encarga de tamponarlo: **aclaramiento del pH**.

Vómito

El vómito, acompañado de su pródromo náuseas, salivación y atragantamiento (C), puede ser un *reflejo protector*, pero también representa un síntoma clínico esencial, por ejemplo en la hipertensión intracraneal (hemorragia, tumor). El centro del vómito, localizado en el bulbo raquídeo en el territorio de la formación reticular, se controla mediante los quimiosensores del área postrema en el suelo del IV ventrículo (*zona gatillo quimiosensible*, ZGQ), a cuyo nivel la barrera hematoencefálica es menos impermeable.

La ZGQ se activa por la nicotina y otras toxinas y por los agonistas de la dopamina, como apomorfina (un *emético* terapéutico). Las células de la ZGQ poseen receptores para neurotransmisores, lo que permite su control neuronal. Sin embargo, el centro del vómito también se puede activar sin la mediación de la ZGQ: cuando se produce una estimulación no fisiológica del órgano del equilibrio (*distensión*), cuando se produce una *distensión excesiva del estómago* o el intestino, cuando se *retrasa el vaciamiento gástrico* y cuando se *inflaman los órganos abdominales*. Durante el primer trimestre del embarazo se producen con frecuencia náuseas y vómitos (*vómitos matutinos*), que se pueden acompañar de alteraciones secundarias (*hiperemesis gravídica*).

Cuando se produce el vómito, el diafragma queda fijo en posición de inspiración y los músculos abdominales se contraen con rapidez. Como al mismo tiempo se produce la contracción del duodeno y el esfínter esofágico inferior se relaja, el aumento de presión a nivel gástrico empuja el contenido hacia el exterior.

Las consecuencias de los **vómitos crónicos** se relacionan con un menor aporte de nutrientes (*desnutrición*) y con la *pérdida de jugo gástrico*, aunque también se pierde saliva, los líquidos ingeridos y las secreciones intestinales. Además de *hipovolemia*, la pérdida del jugo gástrico (10-100 mmol de hidrógeno-cloruro/l de jugo gástrico) provoca una *alcalosis no respiratoria*, que todavía se agrava más por la *hipo-potasemia*. El K⁺ se pierde tanto con el vómito (nutrientes, saliva, jugo gástrico) como por la orina (W-pseudotumorismo relacionado con la hipovolemia; v. 180 y s.).

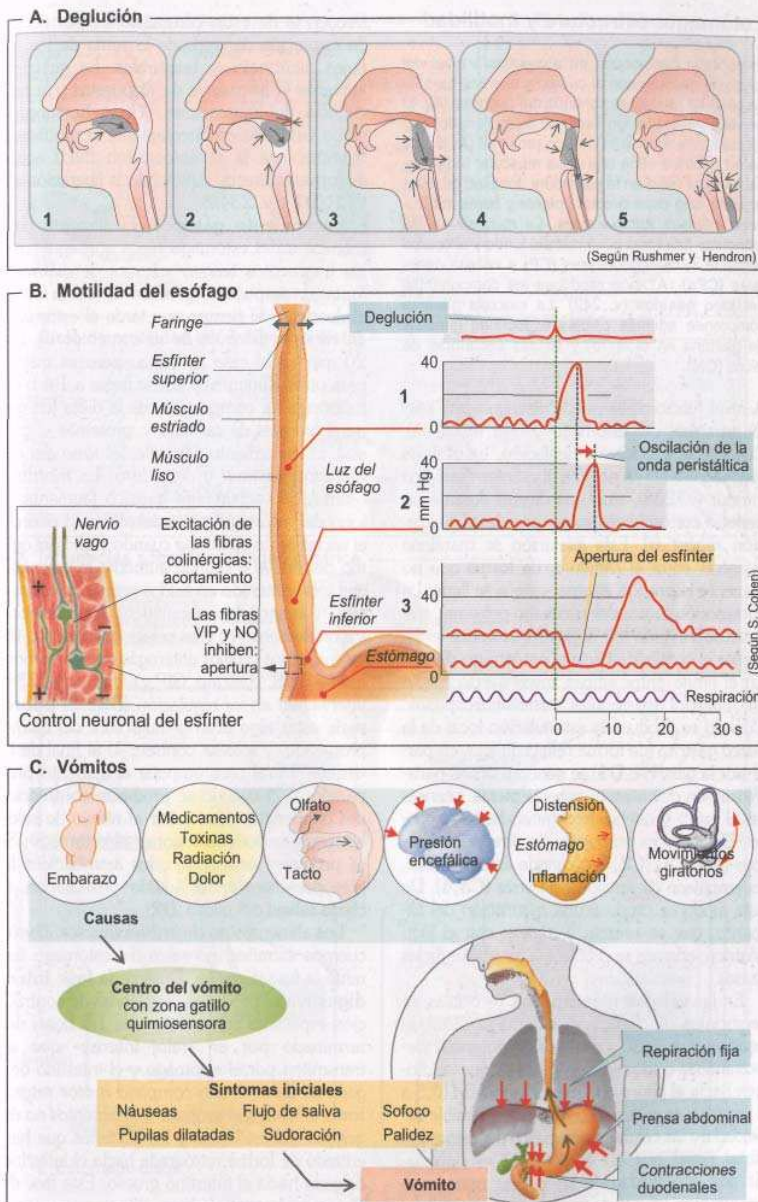


Tabla 10.7 Deglución, vómitos

Estómago: estructura y motilidad

El esófago desemboca en el *cardias* a nivel del *fondo*, al que se unen el *cuerpo* y el *antro*. La salida gástrica (*píloro*) se continua del *duodeno* (A). El tamaño del estómago depende de su llenado, que afecta sobre todo al estómago proximal (A, B). La pared gástrica tiene una capa muscular longitudinal externa (sólo en la curvatura, longitud gástrica regular), una capa circular potente y fibras musculares internas transversales. La mucosa de las *glándulas tubulares gástricas* del fondo y el cuerpo contiene *células principales* (CP) y *células parietales* (CPa) (A), que producen los componentes del jugo gástrico (v. 242). La mucosa gástrica comprende además *células endocrinas* (síntesis de gastrina en el antro) y *células secretoras de moco* (CM).

A nivel funcional se puede distinguir una parte próxima/ del estómago y otra *distal* (A). Cuando se produce la deglución, los reflejos vagovagales abren no sólo el esfínter esofágico inferior (v. 238), sino que dilatan durante un período corto el **estómago proximal** (*relajación receptiva*). Esta dilatación se mantiene mientras entra el alimento, de forma que no aumente la presión interna aunque se llene. La contracción tónica del estómago proximal, que sirve sobre todo de depósito, empuja lentamente el contenido hacia el estómago distal. En el límite entre ambas zonas (tercio medio del cuerpo) existe una zona marcapasos. Cuando se produce la estimulación local de la pared gástrica (de forma refleja directa, en parte por la gastrina; **D1**) se generan ondas peristálticas en dicha zona, especialmente intensas en el antro y que se transmiten hacia el píloro. El quimo es empujado en dirección al píloro (**C5,6,1**) (C2,3) y cuando éste se cierra, es empujado de nuevo hacia atrás (C3,4). De este modo se produce una trituración del alimento, que se *mezcla* y digiere con el jugo gástrico; además se produce la *emulsión* de las grasas.

En las **células marcapasos** (= células intersticiales de Cajal) del estómago distal se producen cada 20 s cambios de potencial (denominadas ondas *lentas*; v. 244), que se dirigen hacia el píloro con mayor velocidad (0,5 a 4 cm/d) y amplitud (0,5-4 mV). La posible actividad de las células marcapasos del estómago distal (igual que en el corazón) es dominada por la actividad de las células marcapaso proximales, ya que su frecuencia es menor. La

frecuencia de estas contracciones por ondas de excitación depende de la suma de los influjos neuronales y humorales. La *gastrina* aumenta la frecuencia de respuestas y la frecuencia del marcapasos. Otras hormonas, como *GIP*, inhiben directamente la motilidad mientras que la somatostatina/ηα (SIH) actúa de forma indirecta, inhibiendo la liberación de GRP(D1yv. 234).

Vaciamiento gástrico. El alimento permanece en el estómago hasta conseguir que los fragmentos tengan <1 mm de diámetro (*quimo*); después se produce su salida hacia el duodeno. El tiempo que tarda el estómago en vaciarse del 50% de su contenido es 10-20 min en el caso del agua, pero es mayor para otros alimentos y puede llegar a 1-4 h en función de la composición de la dieta (en general hidratos de carbono < proteínas < grasas). El vaciamiento depende del tono del *estómago proximal* y del *píloro*. La *motilina* estimula el vaciamiento gástrico (aumenta el tono del estómago proximal, dilata el píloro); el vaciamiento se innibe cuando el pH del quimo disminuye y cuando aumenta la osmolalidad y el contenido en ácidos grasos de cadena larga y aminoácidos aromáticos. Los enterocitos quimiosensores y las células caliciformes intestinales, los reflejos enterogástricos y las hormonas CCK, gasf riña, *CIP* y secretina (v. 234) intervienen en su regulación (D2). El **píloro** suele estar algo abierto (flujo libre del quimo preparado) y sólo se contrae: 1) al final de la «sístole» antral para empujar el alimento preparado, y 2) cuando se producen contracciones duodenales para evitar el reflujo de sales biliares que podrían lesionar al estómago. Si se produjera este reflujo, los aminoácidos libres presentes en el líquido provocarían el cierre reflejo del píloro (D2).

Los alimentos no *digeribles* (huesos, fibras, cuerpos extraños) no salen del estómago durante la fase digestiva. Durante la *fase* interdigestiva se producen unas ondas de contracción especiales con un ritmo de 1,5 horas determinado por un «reloj interno» que se transmiten por el estómago y el intestino delgado (el denominado *complejo motor migratorio*, *CMM*), que propulsa los alimentos no digeribles del estómago y las bacterias que han entrado de forma retrógrada hacia el intestino delgado hacia el intestino grueso. Esta fase de «limpieza» la controla la *motilina*.

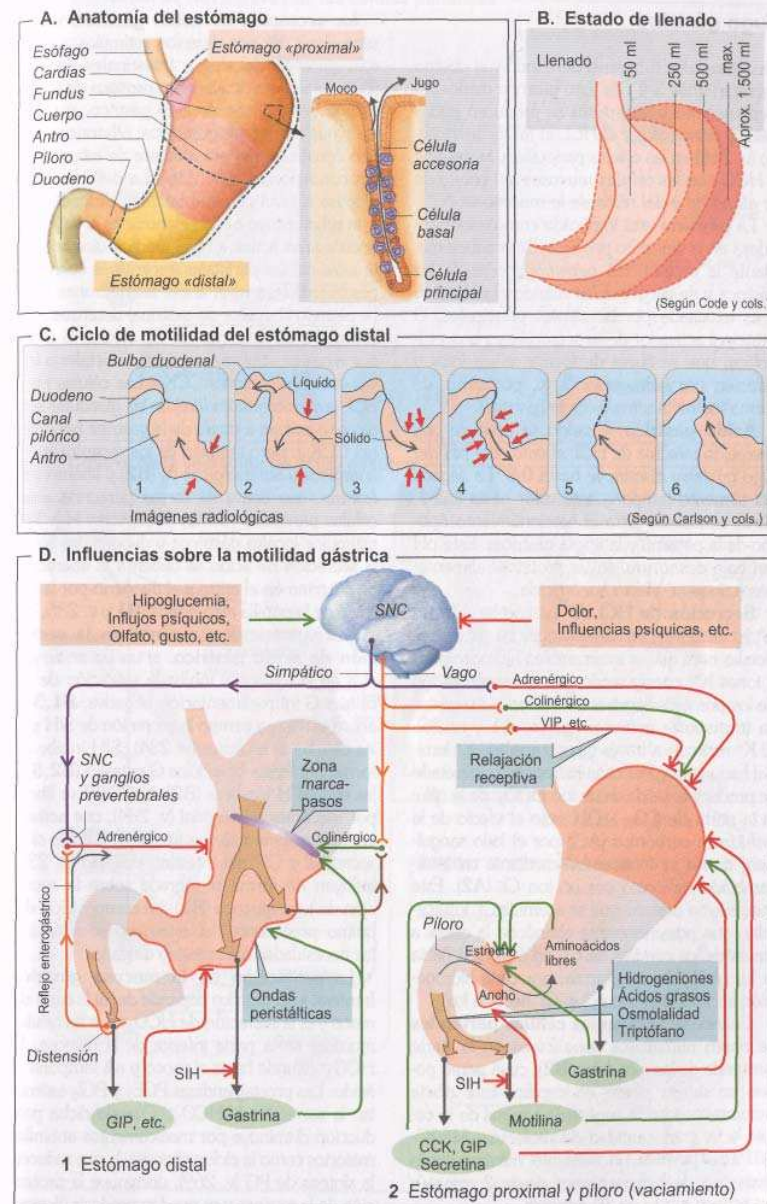


Tabla 10.8 Estómago: estructura y motilidad

Jugo gástrico

Las *glándulas tubulares* del fondo y el cuerpo secretan unos 3-4 l de jugo gástrico diarios. El *pepsinógeno* y las *lipasas* se producen en las células principales y el *HCl*, el *factor intrínseco* (v. 260) en las células parietales y la *mucina* y *HCO₃⁻* en las *células mucosas del cuello de la glándula y del resto de la mucosa*.

La pepsina está implicada como endopeptidasa en la digestión proteica. Se produce mediante la escisión del *pepsinógeno* en la luz gástrica y de las glándulas cuando el pH es <6 y es exocitada por las células principales. El principal activador de su secreción es la *acetilcolina*, que se libera de forma refleja local y también por hidrogeniones (y, por tanto, de forma indirecta a través de la gastrina).

Ácido gástrico. Cuando se produce una secreción máxima de HCl, el *valor del pH del jugo gástrico* disminuye hasta 0,8. La llegada del alimento tampona este valor hasta 1,8-4, cifras adecuadas para el funcionamiento óptimo de la pepsina y la lipasa gástricas. Este pH tan bajo desnatura/iza las proteínas alimentarias y tiene un efecto *bactericida*.

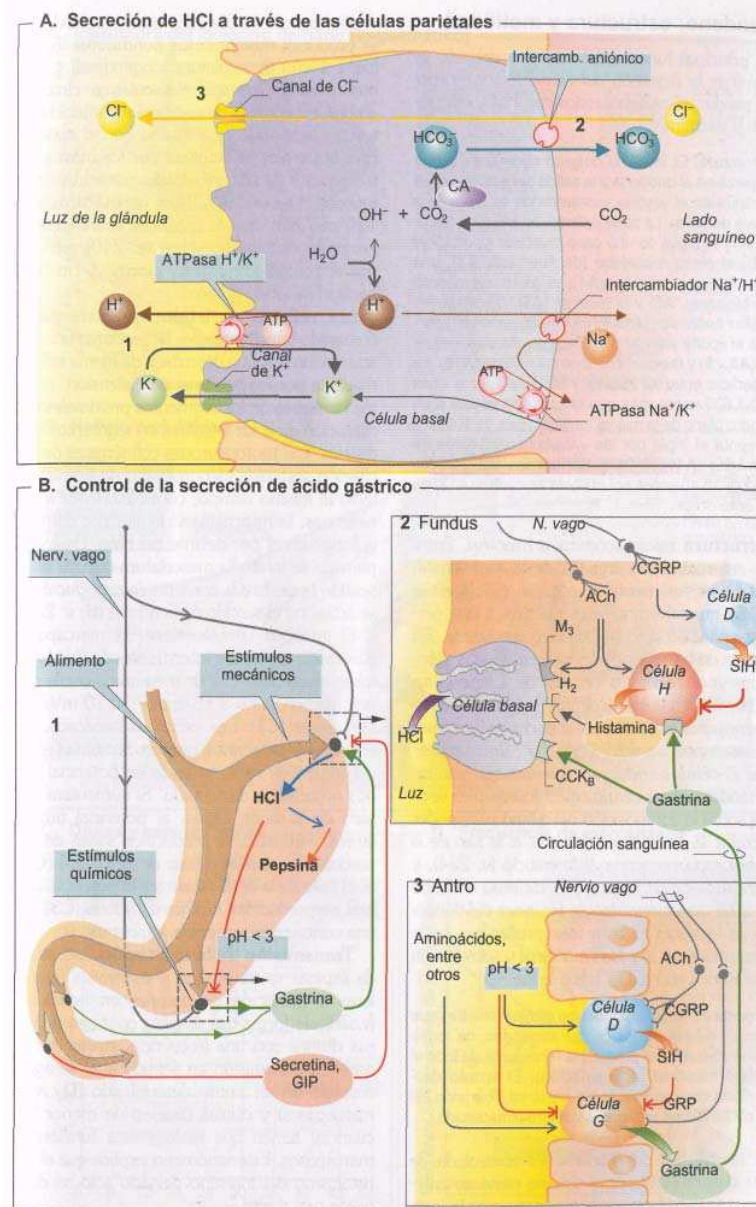
Secreción de HCl (A). La bomba *ATPasa H⁺/K⁺* de la membrana luminal de las células parietales hace que se intercambien hidrogeniones e iones *K⁺*, consiguiendo que la concentración de los primeros llegue a ser 10⁷ en la luz gástrica (transporte activo primario, A1 y v. 26). El *K⁺* recircula a través de un canal de *K⁺* luminal hacia la luz. Por cada hidrogenión secretado se produce la salida de un ion *HCO₃⁻* de la célula (a partir de *CO₂ + OH⁻* bajo el efecto de la anhidrasa carbónica [AC]) por el lado sanguíneo, donde se intercambia mediante un intercambiador aniónico por un ion *Cl⁻* (A2). Este mecanismo permite que se acumule *OH⁻* intracelular, que posteriormente abandona la célula a través de los *canales de Cl⁻* en dirección hacia la luz (A3). De esta forma, por cada hidrogenión secretado entra un ion *Cl⁻* hacia la luz.

Cuando se activan las *células parietales* se abren numerosos canalículos en la parte profunda de las glándulas (B2), cuya pared posee un denso ribete en cepillo. Este ribete aumenta mucho la superficie luminal de la célula y la gran cantidad de moléculas *H⁺/K⁺-ATPasas* permite un aumento máximo de la secreción de hidrogeniones desde 2 mmol/h en reposo a **más** de 20 mmol/h.

La **secreción** de ácido gástrico se desencadena (B) por diversos estímulos nerviosos, gástricos locales e intestinales («fases») (B1). La ingesta de alimento provoca de forma refleja la secreción de jugo gástrico, proceso en el que los nervios gustativos, olfatorios y óptico constituyen el asa aferente de estos reflejos condicionados (v. 236). La deficiencia de glucosa a nivel cerebral también desencadena este reflejo, cuyo nervio eferente es el vago. La *acetilcolina* activa a nivel fúndico directamente a las células parietales (receptores colinérgicos M3; B2); a nivel antral las neuronas GRP (= péptido liberador de gastrina) determinan la liberación de *gasina* en las células G (B3), que a su vez activa a las células parietales a través de los receptores *CCK_B*. Las células H- o ECL (enterocromafín-like) de las glándulas fúndicas se activan a través de la gastrina (receptores *CCK_B*), pero también de los receptores colinérgicos y adrenérgicos *β₃* (B2) y liberan *histamina*, que activa de forma paracrina a las células parietales vecinas (receptores *H₂*). Los estímulos locales gástricos y duodenales sobre la secreción de ácido se deben a la liberación de gastrina en el antro y el duodeno por la entrada de la papilla alimentaria (B1 y v. 235, A).

Los siguientes factores inhiben la secreción de ácido gástrico: a) un Dolor de pH j < 3 en la luz antral inhibe la secreción de las células G (retroalimentación negativa; B1,3) y activa al mismo tiempo la secreción de SIH por las células D antrales (v. 234). SIH inhibe de forma paracrina las células G antrales (B2,3) y las células H fúndicas (B2); b) CGRP se libera por mecanismo neuronal (v. 234), que activan las células D antrales y fúndicas (B2,3); c) la secretina y GIP del intestino delgado (v. 234) influyen de forma retrógrada sobre la secreción de jugo gástrico (B1). La composición del quimo procedente del estómago se adapta a las necesidades del intestino delgado.

La protección de la **mucosa gástrica** frente al jugo gástrico depende de: a) la capa de moco y b) la secreción de *HCO₃⁻* por las células mucosas de la parte inferior de la mucosa. El *HCO₃⁻* difunde hacia el moco y allí tampona el ácido. Las prostaglandinas *PGE₂* y *PGI₂* estimulan la secreción de *HCO₃⁻*. Cuando dicha producción disminuye por medicamentos antiinflamatorios como la *ciclooxigenasa 1*, que reducen la síntesis de PG (v. 269), disminuye la protección de la mucosa y se pueden producir úlceras.



Duodeno: estructura y motilidad

La principal función del intestino delgado es culminar la digestión del alimento y absorber los productos metabolizados con H_2O , electrolitos y vitaminas.

Estructura. El intestino delgado mide unos 2 m y empieza en el *duodeno* a la salida del estómago, se continúa en el *yejuno* y desemboca en el ciego a través del *íleon*. La parte externa del intestino (serosa; A1) se sigue de una *capa muscular longitudinal* (A2), el *plexo mientérico* (de Auerbach; A3), una *capa muscular circular* (A4), el *plexo submucoso* (de Meissner, A5) y la *mucosa* (M), revestida por *células epiteliales* (A13-15). El *mesenterio* (A7) permite el aporte vascular y linfático del intestino delgado (A8 y 9) y también contiene los nervios (A10). La superficie entre el epitelio y la luz aumenta unas 300-1.600 veces más que la correspondiente a un cilindro plano de la misma longitud (más de 100 m²): aumenta el triple por las *válvulas conniventes de Kerckring* (A11), 7-14 veces por las *vellosidades* (A12) y 15-40 veces por el ribete en cepillo (A13) de los enterocitos.

Estructura microscópica y función. Entre los enterocitos encargados de la reabsorción (A14) se encuentran células caliciformes (A15), que fabrican moco que sirve a la superficie epitelial como protector y suavizante. En la base de las vellosidades se localizan las *glándulas intestinales o criptas* de Lieberkühn (A16). En éstas se encuentran: a) *células indiferenciadas y en mitosis*, a partir de las cuales se desarrollan las vellosidades; b) *células mucosas*; c) *células endo y paracrinas* que son informadas por las *células quimiosensibles* vecinas sobre la composición del quimo para poder secretar la hormona adecuada a la sangre o la sustancia paracrina al intersticio (v. 234), y d) *células encargadas de la defensa inmune* (v. 232). Las *glándulas de Brunner* del duodeno se localizan todavía más profundas, en la submucosa, en la pared intestinal y secretan un líquido rico en HCO_3^- hacia la luz.

La punta de las vellosidades se elimina mientras que nuevas células de las criptas ascienden, de forma que en 3-6 días se produce la renovación de todo el epitelio intestinal (descamación). El epitelio desprendido degenera en la luz intestinal, liberando allí su contenido en enzimas y el hierro almacenado.

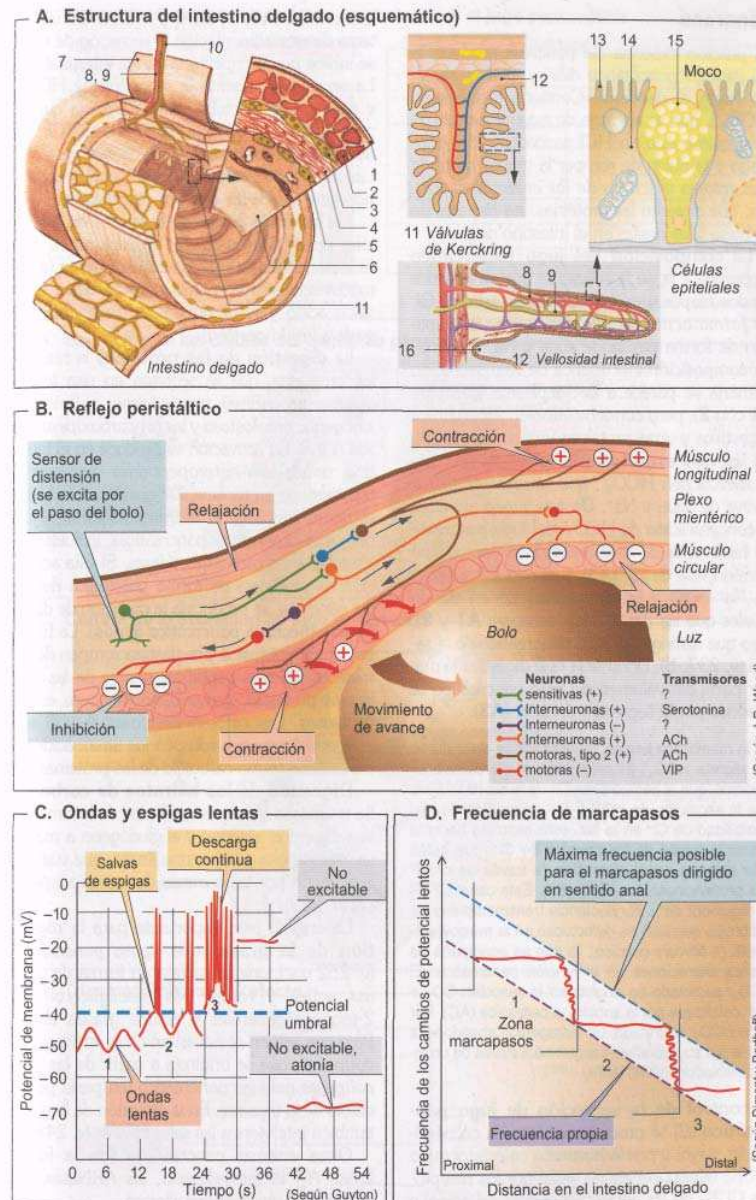
La motilidad del intestino es controlada de forma autónoma por el sistema nervioso entérico y se modifica por hormonas y por la inervación

externa (v. 234). En el intestino delgado se producen molimientos *pendulares* locales (de 1-4 cm) (musculatura longitudinal) y segmentaciones rítmicas (musculatura circular), ¡ambos encargados de mezclar el contenido intestinal y ponerlo en contacto con el epitelio. Este fenómeno se refuerza por los movimientos propios de las vellosidades (muscular de la 1 mucosa). Las ondas *reflejas peristálticas* (30-120 cm/min), que se producen sobre todo en los períodos interdigestivos (v. 240), propulsan el contenido intestinal (aprox. 1 cm/min) hacia el intestino grueso.

Los *reflejos* peristálticos hacen que el contenido intestinal (bolo, B) produzca una distensión luminal que determina de forma refleja, mediada por los sensores de distensión, el estrechamiento de los segmentos proximales y la dilatación de la luz intestinal en segmentos más distales. Las motoneuronas colinérgicas de excitación sostenida (denominadas de tipo 2) activan al mismo tiempo, controladas por interneuronas, la musculatura circular por detrás y la longitudinal por delante del bolo. De modo paralelo se inhibe la musculatura circular en el sentido opuesto a la corriente (acomodación) y se activa en el sentido de la misma (B; v. 234).

El intestino también tiene un marcapasos parecido a las células intersticiales de Cajal gástricas, cuyo potencial de membrana oscila con una frecuencia de 3-15/min y 10-20 mV: ondas *lentas* (C1). Los estímulos nerviosos, endocrinos y paracrinos pueden aumentar el nivel general de estas ondas (= un potencial menos negativo) o disminuirlo. Si aumentara y el pico de la onda llegara al potencial umbral (-40 mV), se producirían salvas de potenciales de acción (salvas de «espigas») (C2). Si el valle de la onda alcanzara el potencial umbral, se producirían espigas duraderas (C3) con una contracción sostenida (espasmo).

Transmisión de la excitación. Las salvas de espigas se transmiten a las células musculares a través de las uniones en hendidura J (v. 70), de forma que éstas se contraen de forma rítmica con una frecuencia similar (o menor). La transmisión en sentido anal se agota después de un punto determinado (D, zona i marcapasos) y células distales (de menor frecuencia) tienen que realizar esta función de marcapasos. Este fenómeno explica que el peristaltismo del intestino delgado sólo se dirija desde oral a anal.



Páncreas

La porción exocrina del páncreas produce 1-2 l de jugo pancreático diarios, que se secretan hacia el duodeno. Contiene bicarbonato (HCO_3^-), que se encarga de neutralizar (pH 7-8) el quimo rico en HCl procedente del estómago y también de romper la mayor parte de precursores inactivos de las *enzimas digestivas*, que digieren las proteínas, los hidratos de carbono y las grasas en el intestino delgado.

La composición del **jugo pancreático** se parece a la de la saliva, ya que se produce en dos etapas y en los acinos se secreta *Cl⁻ de forma activa secundaria*, que se acompaña de forma pasiva de agua y Na^+ (v. 236). La composición electrolítica de esta secreción primaria se parece a la del plasma (compare A1 con 2), pero contiene también proenzimas digestivas y otras proteínas (*exocitosis*; v. 30). En las vías excretoras la secreción primaria se mezcla con HCCv, $\text{Q}^{\text{ue se } 9^{\text{ue}}$ de forma pasiva de agua y Na^+ . De este modo aumenta la concentración de HCO_3^- del jugo pancreático hasta más de 100 mmol/l, al tiempo que disminuye la de Cl^- (A3). Las concentraciones de Na^+ y K^+ y la osmolalidad siguen siendo iguales que las del plasma (compare A1 y 2), algo que distingue al jugo pancreático de la saliva (v. 237, B). Durante la fase digestiva la mayor parte del volumen del jugo pancreático se produce por la secreción ductular (A3).

En la membrana luminal de las **células** ductulares se secreta HCO_3^- a través de un *intercambiador amónico*, que al tiempo saca Cl^- de la luz (B1). Para que la secreción de HCO_3^- no comprometa la disponibilidad de Cl^- en la luz, éste recircula hacia la misma a través de los canales de Cl^- , que están más abiertos por la secretina (a través de cAMP y la proteína cinasa A = PKA) (B2). Este canal CFTR (= regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) es defectuoso en la *mucoviscidosis* (= *fibrosis quística*), lo que se acompaña de graves alteraciones en la función pancreática. El HCO_3^- secretado se origina en la reacción $\text{CO}_2 + \text{OH}^-$ catalizada por la anhidrasa carbónica (AC). Por cada HCO_3^- secretado, un hidrogenión abandona la célula por su superficie sanguínea a través de un intercambiador Na^+H^+ (B3).

El control de la secreción de **jugo pancreático** (C) se produce por las vías colinérgicas (**n. vago**) y por la hormona co/cisociocina (CCK; refuerza el efecto vagal por los receptores CCK_A de las fibras colinérgicas del acino) y

la *secretina* (A2, 3, B, C y v. 234). En un sistema de retroalimentación la secreción de CCK se inhibe por la tripsina en la luz intestinal (D). La *secretina* aumenta la secreción de HCO_3^- y agua en los ductos, efecto para el que es potenciada por CCK y acilcolina (ACH), al aumentar la concentración citosólica de Ca^{2+} . Las hormonas también influyen sobre la expresión genética de las enzimas pancreáticas.

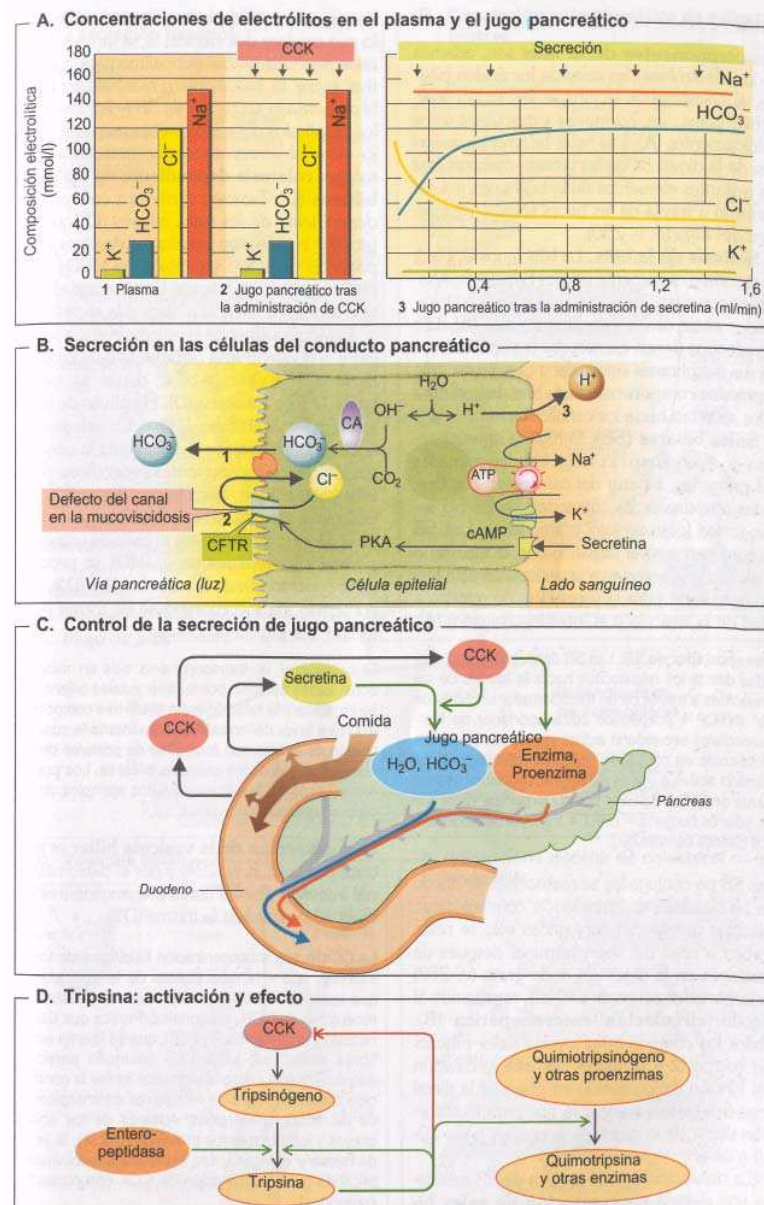
Las enzimas pancreáticas son fundamentales para la digestión. Su pH óptimo es 7-8. Si la secreción de HCO_3^- es insuficiente (en la mucoviscidosis), el quimo sigue siendo demasiado ácido y se produce una insuficiencia digestiva (ma/digestión).

La digestión de las proteínas la realizan las proteasas, que se secretan en una forma inactiva (proenzima): tripsinógeno, quimiotripsinógeno, proelastasa y las procarboxipeptidasas A y B. Su activación se produce en el intestino, donde una enteropeptidasa convierte el tripsinógeno en tripsina (D), que a su vez activa el quimiotripsinógeno a quimiotripsina, igual que otras proenzimas pancreáticas, incluidas las elastasas y las carboxipeptidasas. Si esta activación se produjera de forma patológica dentro del páncreas, se produciría la digestión de dicho órgano (necrosis pancreática *aguda*). La tripsina, la quimiotripsina y la elastasa rompen determinadas uniones peptídicas dentro de las moléculas proteicas, comportándose como endoproteasas. Las carboxipeptidasas A y B son *exopeptidasas*, que rompen los aminoácidos a partir del extremo carboxilo de las proteínas.

Digestión de **los** hidratos de carbono. La α -amilasa secretada en forma de enzima activa digiere el almidón y el glucógeno a maltosa, maltotriosa y α -dextrina límite, que vuelven a digerirse por las enzimas del epitelio intestinal (v. 259).

La enzima **más** importante para la digestión de **la** grasa es la *lipasa pancreática* (v. 252 y s.), que se secreta en forma de enzima activa y rompe los triacilglicérols a 2-monoacilglicérols y ácidos grasos libres. Para que actúen se necesitan otras enzimas, las *colipasas*, que se originan a partir de las *procolipasas* del jugo pancreático (en parte por el efecto de la tripsina). En la digestión de la grasa también intervienen las sales biliares (v. 248).

Otras enzimas pancreáticas son la fosfolipasa A_2 , la (pro)-elastasa, las ARNasas, las ADNasas y una carboxilesterasa.



Bilis

Los **componentes de la bilis** son, además de los electrolitos, las sales de los ácidos biliares, el colesterol, la lecitina (= fosfatidilcolina), la bilirrubina, las hormonas esteroideas y los medicamentos (A). Las sales biliares se encargan de la digestión de las grasas, mientras que los restantes elementos de la bilis salen del organismo a través de las heces (unión excretora del hígado; v. 250).

Síntesis de la bilis. La bilis (unos 0,7 l/d) se secreta directamente por los hepatocitos hacia los conductillos biliares (canaliculos) localizados entre dos hepatocitos vecinos (A). Los hepatocitos tienen numerosos transportadores en sus membranas sinusoidal y canalicular, que captan los componentes de la bilis de la sangre o los secretan hacia los canaliculos.

Sales biliares (SB). El hígado sintetiza coíato y quenodesoxicoíato, las denominadas SB primarias, a partir del **colesterol**. Las bacterias intestinales las convierten en las SB secundarias (desoxicolato y litocolato). Las SB se conjugan a nivel hepático con la taurina o la glicina y se secretan a la vesícula en esta forma (necesaria para la formación de micelas a nivel de la vesícula y el intestino delgado) (A).

Transportador de SB. Las SB conjugadas son captadas desde los hepatocitos hacia la sangre de los sinusoides a través de un transportador simporte de Na^+ (NTCP = polipéptido «transportador de Na^+ -taurocolato») secundario activo y después hacia los canaliculos en contra de gradiente con un sistema primario activo a través de un transportador dependiente de ATP (hBSEP = bomba exportadora de sales biliares humana = cBAT = transportador de ácidos biliares canalicular).

Las SB no conjugadas se reabsorben de nuevo en las vías biliares (circulación *cohepática*), mientras que las SB conjugadas sólo se reabsorben a nivel del íleon terminal después de participar en la digestión de la grasa (v. 252) (transportador simporte de Na^+), regresando al hígado: circulación enterohepática (B). Todos los componentes de las **sales biliares** del cuerpo (2-4 g) pasan por esta circulación (en función del contenido en grasa de la dieta) unas 6-10 veces diarias, ya que para la absorción diaria de la grasa se necesitan unos 20-30 g de SB.

La circulación enterohepática de **SB** mantiene una elevada concentración de **sales bi-**

liares en la vena porta durante la digestión, lo que produce dos efectos: a) se inhibe la síntesis hepática de SB (retroalimentación negativa sobre la colesterol-7 α -hidroxilasa; B); y b) **aumenta la secreción de SB** (y lípidos) hacia los canaliculos. Este incremento aumenta el flujo biliar al atraer agua por mecanismo osmótico: **coeresis** dependiente de **las sales biliares** (C). También existe una coeresis independiente de **las sales biliares** (C), que depende de la secreción canalicular de otros componentes de la bilis y también del HCO_3^- y de H_2O hacia las vías biliares. En este caso el efecto colerético lo tiene el Na^+ y la secretina.

Vesícula biliar. Si el esfínter entre la vía biliar y el duodeno está cerrado, la bilis producida llega a la vesícula biliar, donde se espesa hasta 1/10 y almacena (D). El epitelio de la vesícula biliar reabsorbe Na^+ y Cl^- además de agua (DI), de manera que aumenta la concentración de los componentes **específicos de la bilis** (sales biliares, bilirrubina, colesterol, fosfatidilcolina, etc.). Si se necesitara bilis para digerir la grasa (o se produjera el paso de una onda peristáltica interdigestiva; v. 240), se produciría la contracción de la vesícula biliar (D2) y su contenido iría incorporándose de forma escalonada a la papila duodenal.

El colesterol se transporta a la bilis en micelas, constituidas también por **lecitina** y **sales biliares**. Si se modificara la relación entre estos tres componentes (E) a favor del colesterol, aumentaría la concentración de la bilis con formación de **crisales de colesterol**, origen de los cálculos biliares. Los puntos rojo y verde en E representan dos ejemplos de las proporciones en las micelas.

La contracción de la **vesícula biliar** se produce por la CCK (v. 234) y por el plexo neuronal innervado por las fibras preganglionares del vago en la pared de la misma (D2).

La CCK actúa a concentración fisiológica de forma indirecta sobre la musculatura de la vesícula, ya que aumenta la liberación de acetilcolina sobre los receptores de CCK_A neuronales. Parece que CGRP (v. 234) y la sustancia P (v. 86), que se liberan en las fibras sensitivas, actúan de un modo parecido, mientras que el sistema simpático inhibe la contracción actuando sobre los receptores adrenérgicos α_2 de las fibras colinérgicas. Además de los ácidos grasos y los fragmentos proteicos (v. 234), la yema de huevo y el MgSO_4 son estímulos especialmente eficaces para la liberación de CCK (denominados *colagogos*).

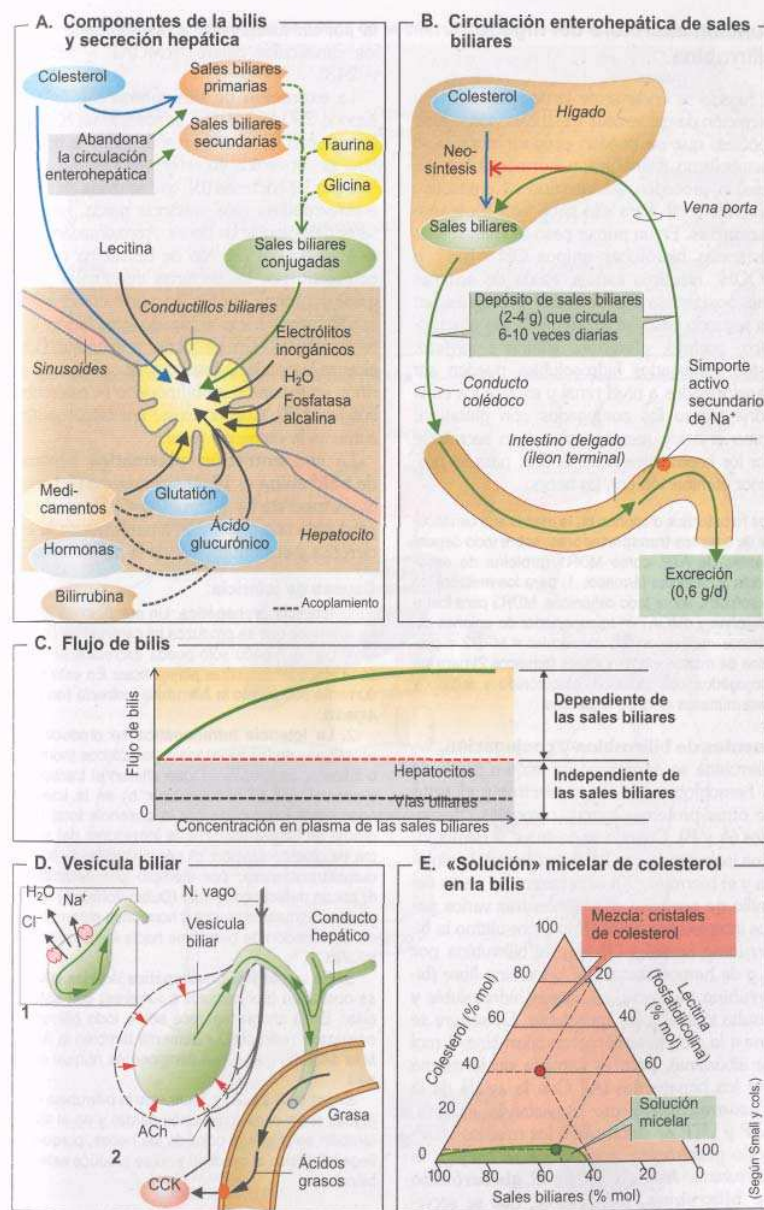


Tabla 10.12 Bilis

Función excretora del hígado: bilirrubina

El hígado se encarga de la desintoxicación y excreción de numerosas sustancias, sobre todo lipófilas, que se pueden producir durante el metabolismo (bilirrubina u hormonas esteroideas) o proceden del intestino (el antibiótico cloramfenicol). Para ello hace falta biotransformarlas. En un primer paso se añaden a las sustancias hidrófobas grupos OH^- , NH_2^- o COOH^- reactivos con la ayuda de enzimas (monooxigenasas, entre otras) y después, en un segundo paso, se les acopla ácido glucurónico, acetato, glutatión, guana o sulfato. Estos conjugados hidrosolubles pueden ser transformados a nivel renal y excretados en la orina (como los conjugados con glutatión, como el ácido mercáptico) o bien secretarse por los hepatocitos hacia la bilis, para su posterior eliminación con las heces.

Los hepatocitos disponen en la membrana canalicular de distintos **transportadores**, sobre todo dependientes de ATP, como MDR1 (proteína de resistencia a múltiples fármacos 1) para los metabolitos hidrófobos, sobre todo catiónicos, MDR3 para fosfatidilcolina y cMOAT (= transportador de aniones orgánicos multispecífico canalicular = MRP2 = proteína de resistencia a múltiples fármacos 2) para los conjugados con glutatión, glucurónido y sulfato y para múltiples aniones orgánicos.

Fuentes de bilirrubina y conjugación. La bilirrubina se origina en un 85% a partir de la hemoglobina de los eritrocitos y el resto de otras proteínas hemo, como los citocromos (A y B). Cuando se destruye la hemoglobina (sobre todo por los macrófagos), la globina y el hierro (v. 90) se separan y a partir del anillo de porfirina se originan tras varios pasos intermedios biliuerdina y por último la **bilirrubina amarilla** (35 mg de bilirrubina por 1 g de hemoglobina). La bilirrubina libre (**bilirrubina indirecta**) es menos hidrosoluble y resulta tóxica al ser liposoluble. En sangre se une a la **albúmina** (2 mol de bilirrubina/1 mol de albúmina), pero es captada sin la misma por los hepatocitos (A). Con la ayuda de la **glucuroniltransferasa** y gastando glucosa, ATP y UTP se sintetiza en los mismos UDP-ácido glucurónico, con el que se conjuga la bilirrubina. Así se produce el glucurónido de bilirrubina, hidrosoluble, que se secreta

por un mecanismo activo primario hacia los canaliculos biliares (cMOAT = hBSEP v. 248).

La excreción de bilirrubina con la **bilis** supone 200-250 mg/d, de los que un 85% se excreta con las heces. En el intestino la bilirrubina es convertida en estercobilinógeno incoloro por las bacterias (B), que se oxida en parte a estercobi/ina, una sustancia parda, responsable del color de las heces. Aproximadamente el 15% del glucurónido de bilirrubina es desconjugado por las bacterias intestinales y regresa en forma lipófila (en parte como estercobilinógeno) hacia el hígado (circulación enterohepática). Un pequeño porcentaje (1%) alcanza la circulación mayor y se excreta por el riñón en forma de urobilinógeno (= estercobilinógeno) (B). Cuando existe una hepatopatía, aumenta la excreción renal.

La concentración plasmática normal de bilirrubina es $17 \mu\text{mol/l}$ máximo (= 1 mg/dl). Si superara los $30 \mu\text{mol/l}$ (= 1,8 mg/dl), se produciría una coloración amarillenta de la esclerótica y posteriormente de la piel (ictericia).

Causas de ictericia:

1. Ictericia prehepática. Un aumento de la hemólisis hace que se produzca tal cantidad de bilirrubina, que el hígado sólo pueda excretarla si mantiene elevadas las cifras plasmáticas. En este caso aumenta sobre todo la **bilirrubina indirecta** (no conjugada).

2. La ictericia intrahepática se produce por a) lesiones de los hepatocitos por tóxicos (hongos) o inflamación (*hepatitis*), que alteran el transporte y conjugación de la bilirrubina; b) en la Ictericia neonatal por hemólisis por la ausencia total (síndrome de Crigler-Najjar) o la inmadurez del sistema de glucuronización; c) por inhibición de la glucuroniltransferasa, por ejemplo por esteroides; d) por un defecto congénito (Dubin-Johnson) o una inhibición (medicamentos u hormonas esteroideas) de la secreción de bilirrubina hacia los canaliculos biliares.

3. En la ictericia posthepática las vías biliares se obstruyen (por cálculos o tumores) con estasis biliar. En la sangre aparece sobre todo **bilirrubina conjugada** (*directa*) y aumenta también la **fosfatasa alcalina**, que es un componente normal de la bilis.

En los tipos 2a, 2d y 3 aumenta la bilirrubina conjugada en la orina (coloración parda) y en el tipo 3 también se pierde el color de las heces, porque no llega bilirrubina al intestino y no se produce estercobilina.

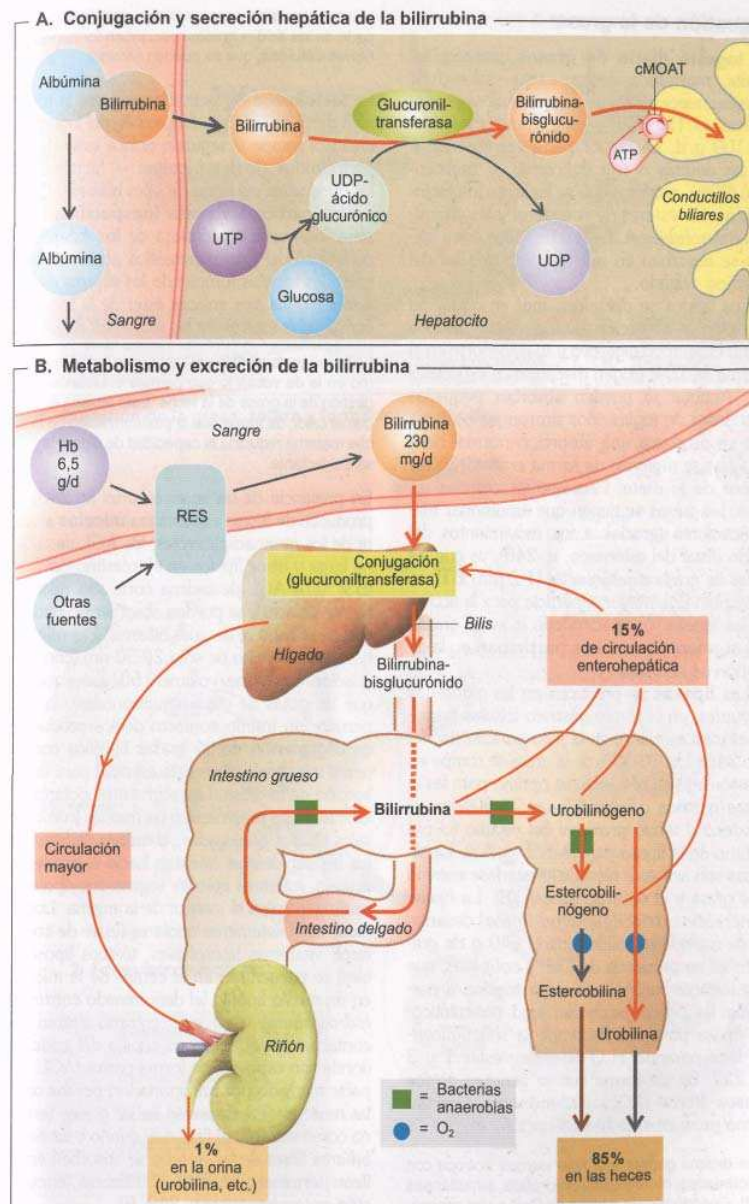


Tabla 10.13 Hígado: función excretora: bilirrubina

Digestión de la grasa

La ingesta diaria de **grasas** (mantequilla, aceite, margarina, leche, carne, salchichas, huevos, nueces, etc.) es muy distinta según los individuos (10-250 g/d) y como media es 60-100 g/d. La mayor parte corresponde a grasas neutras o triacilglicerina (= triglicéridos) (90%), entre los que se incluyen los *lipos* (los *lipos* de *colesterol* y las vitaminas *Uposolubles* A, D, K y E. Todos estos *lipos* se absorben en más del 95% a nivel del intestino delgado.

Los *lipos* se *disuelven mal en agua*. Su digestión y absorción en un medio acuoso como el del tubo digestivo y su transporte en el plasma (v. 254) exigen mecanismos especiales (A). Aunque se pueden absorber pequeñas cantidades de triglicéridos sin romperlos, para que se produzca una absorción normal hace falta que se digieran de *forma enzimática* las grasas de la dieta. Para que las enzimas actúen, las grasas se tienen que emulsionar mecánicamente (gracias a los movimientos del tercio distal del estómago; v. 240), ya que las gotas de grasa emulsionadas (1-2 μm ; B1) representan una mayor superficie para la acción de las lipasas (en relación con la masa grasa). Las siguientes **enzimas** participan en la digestión de las grasas:

Las lipasas se producen en las *glándulas linguales*, en el *fondo gástrico* (células principales y accesorias) y en el jugo *pancreático* (A y v. 246). Un 10-30% de la grasa se rompe en el estómago (el pH ácido es óptimo para las lipasas gástrica y lingual) y un 70-90% en el duodeno y tercio proximal del yeyuno (el pH óptimo de la lipasa pancreática es 7-8). Las lipasas son activas a nivel de la interfase entre la fase grasa y el entorno acuoso (B). La *lipasa pancreática* (*triacilglicerina lipasa*) desarrolla su actividad *lipolítica* (máx. 140 g de grasa/min) en presencia de Ca^{2+} y *colipasas*, que se producen bajo efecto de la tripsina a partir de las procolipasas del jugo pancreático. La lipasa pancreática rompe la *triacilglicerina* incorporando H_2O al enlace éster I y S (v. 227, B), de forma que se generan ácidos grasos libres (AGL) y 2-monoacilglicerina como productos de la degradación.

Esta enzima genera una fase viscosa *isótropa* con propiedades hidrófobas e hidrófilas simultáneas (B2). Cuando hay un exceso de Ca^{2+} o una concen-

tración demasiado baja de monoacilglicerina una parte de los ácidos grasos reaccionan formando **jabones calcícos**, que se pueden eliminar.

La **fosfolipasa A₂** (activada mediante la tripsina a partir de la pro-fosfolipasa A₂ del jugo pancreático) rompe el segundo enlace éster de los **fosfolípidos** (*fosfatidilcolina* = *lecitina*) de las micelas en presencia de sales biliares y Ca^{2+} . Una carboxilesterasa inespecífica (= *lipasa*) pasa inespecífica, hidrolasa de los ésteres de *colesterol* del jugo pancreático actúa también sobre las micelas rompiendo los ésteres de *colesterol* y los tres enlaces éster de la triacilglicerina y los ésteres de las vitaminas A, D y E. j

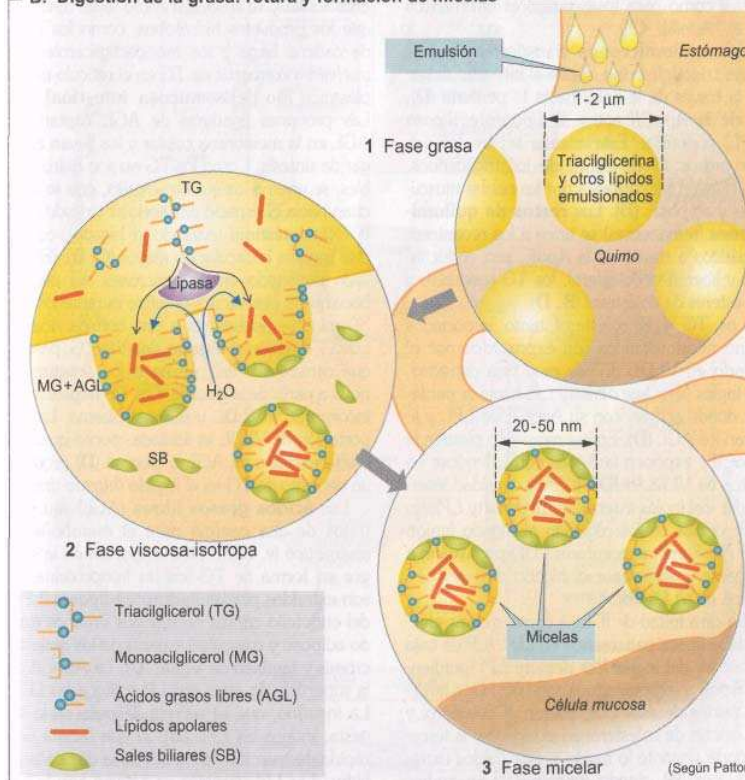
La lipasa también está presente en la *leche materna* (no en la de vaca), lo que permite al lactante la digestión de la grasa de la leche. Esta enzima es lábil con el calor, de forma que la pasteurización de la leche materna reduciría la capacidad de digerir la grasa del lactante.

En presencia de las *sales biliares* (v. 248) se producen de forma espontánea micelas a partir de los monoacilglicérols, los AGL de cadena larga y otros *lipos* en el intestino delgado (B3). (Los AGL de cadena corta son relativamente polares y se pueden absorber sin necesidad de micelas ni de sales biliares). Las micelas tienen un tamaño de sólo 20-50 nm (con una relación superficie/volumen 50 veces mayor que las gotas de grasa emulsionadas), lo que permite un íntimo contacto de los productos de degradación de las grasas lipófilas con la pared intestinal, que resulta esencial para la absorción de la grasa. Los segmentos polares de las sustancias presentes en las micelas (como las sales biliares conjugadas, el monoacilglicerol y los fosfolípidos) se orientan hacia el ambiente acuoso, mientras que los segmentos apolares se dirigen hacia el interior de la misma. Los *lipos* completamente apolares (éster de *colesterol*, vitaminas *Uposolubles*, tóxicos *liposolubles*) se encuentran en el centro de la micela, en un medio lipófilo (el denominado continuo) hidrocarburo y en este entorno entran en contacto con el ribete en cepillo del epitelio, donde son captados de forma pasiva (AGL, en parte mediado por transportador) por las células mucosas. La absorción de las grasas termina como máximo al final del yeyuno y las *sales biliares* libres de las micelas se absorben en el íleon terminal y vuelven a utilizarse (*circulación enterohepática*; v. 249, B).

A. Digestión de la grasa: esquema



B. Digestión de la grasa: rotura y formación de micelas



παρ'ηα (endotelial o de los granulocitos basófilos), que aclara el aspecto turbio del plasma por la presencia de quilomicrones («factor de actaramiento»). Los AGL, que en el plasma se unen a la albúmina, alcanzan los siguientes destinos (D):

* el *músculo cardíaco y esquelético*, el riñón y otros órganos, en los que se utiliza como fuente de energía, oxidándose en las mitocondrias a CO_2 y H_2O (oxidación β); » las *células adiposas* (D), que vuelven a convertir los AGL en TG y los almacenan. Si aumentaran las necesidades energéticas o se redujera la ingesta, se produciría la rotura de los TG con liberación de los AGL de los adipocitos (*lipólisis*) y se transportarían hacia el lugar que los necesitara (D). La *adrenalina*, *glucagón* y el *cortisol* estimulan la lipólisis, mientras que la *insulina* la inhibe (v. 282 y s.); « el *hígado*, donde se pueden metabolizar los AGL de forma oxidativa o se puede volver a formar TG.

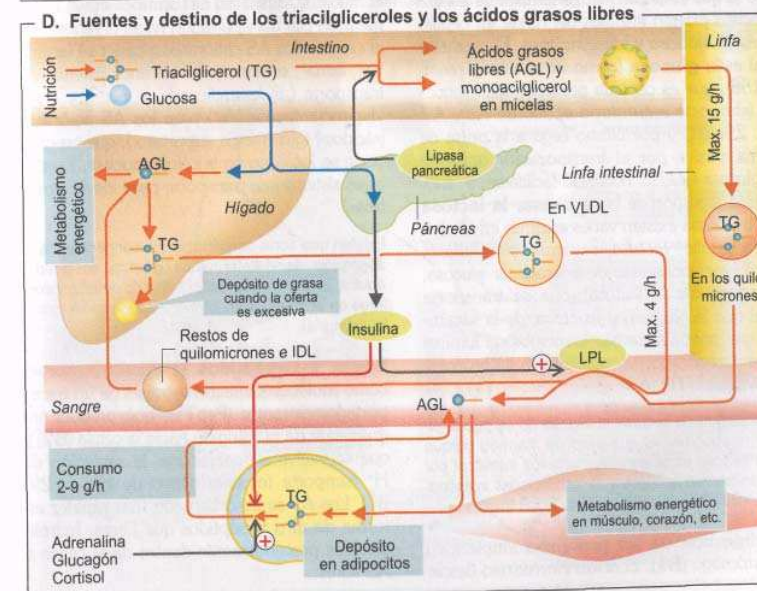
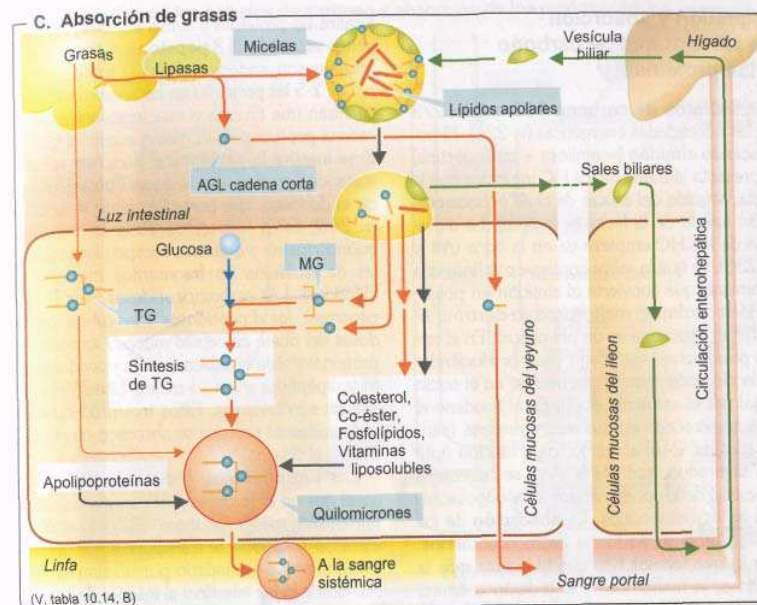
Colesterol

Tanto los TG como los **esteres** de colesterol son **lípidos apolares**. Su transporte en el medio acuoso corporal (B) sólo es posible en forma de lipoproteínas (o mediante la unión a otras proteínas) y sólo se pueden utilizar con fines metabólicos después de convertirlos en colesterol polar. Los esteres de colesterol son la forma de transporte del colesterol, igual que los TG para los AGL. Los esteres de colesterol se encuentran en la parte interna de todas las LP, sobre todo en LDL (42%) (A).

El colesterol no sólo es una parte fundamental de la *membrana celular* (v. 14), sino que también es una sustancia básica de las *sales biliares* (B y v. 248) y las *hormonas esteroideas* (v. 294 y ss.). La *pérdida diaria* de colesterol con las heces (en forma de coprostanol) y por la piel es 0,6 g, de los que las sales biliares representan 0,5 g. Esta pérdida (dependiente de la cantidad de colesterol en la dieta) se debe compensar con una nueva síntesis (intestino delgado, hígado) (B). El colesterol de la dieta puede ser libre o en forma de esteres (B, abajo a la derecha). Los esteres de colesterol son convertidos en colesterol antes de su absorción mediante la carboxiesterasa *inspecífica pancreática* y después se absorben en la parte proximal del intestino delgado (B, abajo). Las *células mucosas* contienen una enzi-

ma que vuelve a esterificar el colesterol (ACAT, acil-CoA-colesterol-aciltransferasa), i de forma que en los quilomicrones se encuentra tanto colesterol como esteres (A). El colesterol y sus esteres de los restos de los *quilomicrones* llegan al *hígado*, donde las *lipasas* i *ácidos lisosomales* degradan de nuevo los esteres a colesterol. El colesterol procedente de esta reacción y de otras fuentes (HDL, LDL) puede seguir las siguientes vías desde el hígado (B): 1) excreción en la bilis (v. 248); 2) conversión en *sales biliares* (v. 249, B); 3) incorporación a las VLDL, a partir de las que se produce, por acción de las LPL, IDL y, por último, LDL (B, izquierda). Esta última lleva el colesterol y los esteres de colesterol a las células que tengan receptores de LDL (hígado y células extrahepáticas; B, arriba). La densidad de receptores en la superficie celular viene regulada por las necesidades de colesterol. LDL es captada por la célula mediante endocitosis y las lipasas ácidas lisosomales degradan los esteres de colesterol liberando el colesterol (B, derecha arriba), que queda a disposición de la célula para la fabricación de la membrana o la síntesis de esféroides. Cuando hay demasiado colesterol en la célula: a) se inhibe la síntesis de colesterol (3-HMG-CoA-reductasa) y b) se activa la ACAT, que forma esteres con el colesterol y lo almacena.

Una **elevación de los lípidos sanguíneos** (**hiperlipoproteinemia**) se puede deber al aumento del colesterol (>200-220 mg/dl en suero, que afecta a 1 de cada 5 adultos alemanes), los triglicéridos o ambos. La forma más grave, la *hipercolesterolemia familiar*, presenta aumento del colesterol en sangre desde el nacimiento, que puede determinar infartos durante la juventud. El aumento del colesterol sérico se debe a una menor captación celular de la LDL rica en colesterol; también los tejidos extrahepáticos sintetizan más colesterol, porque al captar menos LDL no se inhibe la 3-HMG-CoA-reductasa. La consecuencia es una mayor unión de la LDL a los denominados receptores de limpieza (de baja afinidad), con depósito de colesterol en los macrófagos, la piel y las paredes vasculares, lo que convierte a la hipercolesterolemia en un factor de riesgo para la aterosclerosis y la cardiopatía coronaria.



Digestión y absorción de los hidratos de carbono y las proteínas Los hidratos de carbono (HC) cubren 2/3 de las necesidades energéticas (v. 226). El polisacárido **almidón** (= amilosa + amilopectina) representa la mitad de los HC ingeridos con la dieta, seguido del azúcar de caña (= sacarosa) y del azúcar de la leche (= lactosa). La digestión de los HC empieza ya en la boca (A1 y v. 236), ya que la saliva contiene $\alpha/\alpha/\alpha/\alpha$, una α -amilasa que convierte el almidón en polisacáridos (maltosa, maltotriosa, α -dextrina límite) en presencia de un pH neutro. En el tercio proximal del estómago sigue produciéndose la digestión, que se interrumpe en el tercio distal por el ambiente ácido. En el duodeno el jugo pancreático aporta otra α -amilasa (pancreática) (v. 246) al quimo, cuya función óptima se produce con pH 8. Aquí se culmina la digestión de los polisacáridos a los oligosacáridos antes enumerados. La **absorción** de los HC se produce en forma de monosacáridos, por lo que todavía hay que hidrolizar más la maltosa, la maltotriosa y la α -dextrina límite, para lo que en la membrana luminal de los enterocitos existen enzimas del ribete en cepillo como la **maltasa** y la **isomaltasa**. El producto final es la **glucosa** (como en el túbulo renal, v. 158), que es captada por las células mucosas (simporte secundario aciuo de Na^+ ; A2 y v. 29, B1) y por último llega a la porta de forma pasiva por el transportador uniporte de glucosa GLUT2 («difusión facilitada»; v. 22). Para la digestión de la **sacarosa**, la **lactosa** y la **trehalosa** existen varias enzimas en el ribete en cepillo: **lactasa**, **sacarasa** y **trehalasa**. Estas reacciones liberan, además de glucosa, galactosa (de la lactosa), que se transporta igual que la glucosa, y **fructosa** (de la sacarosa), que puede atravesar la membrana luminal del enterocito por un mecanismo de uniporte pasivo (GLUT5) (A2).

En el **déficit de lactasa** la lactosa no se puede digerir ni absorber, lo que produce diarreas porque 1) la lactosa atrae agua hacia la luz intestinal por mecanismos osmóticos y 2) las bacterias intestinales convierten la lactosa en sustancias tóxicas.

La digestión de las proteínas empieza en el estómago (B1). El ácido clorhídrico desna-

turaliza las proteínas y activa los tres **pepsinógenos** secretados a 8 **pepsinas** distintas. Estas enzimas son **endopeptidasas** y rompen a un pH de 2-5 las proteínas en las zonas donde encuentran una tirosina o una fenilalanina en la cadena peptídica. En el medio intestinal (pH 7-8) se inactiva la pepsina y el páncreas secreta sustancias precursoras de nuevas proteasas hacia el duodeno, que posteriormente se activan (v. 246). Estas tres endopeptidasas: **tripsina**, **quimotripsina** y **elastasa**, rompen las moléculas de albúmina en fragmentos más cortos (péptidos). Las **carboxipeptidasas** **AyB** (del páncreas), las **dipeptidasas** y las **ominopeptidasas** del ribete en cepillo mucoso rompen las proteínas desde el extremo, convirtiéndolas en tri y dipéptidos y (en su mayor parte) en aminoácidos individuales. Estos tres productos de la degradación proteica se absorben en el duodeno y el yeyuno.

Los aminoácidos (AS) son absorbidos (igual que en el riñón, v. 158) mediante transportadores más específicos (B2). Los AS-L «neutros» y «ácidos» se transportan por un mecanismo activo secundario por un simporte de Na^+ desde la luz intestinal al interior de la célula mucosa y desde allí de forma pasiva (a veces mediada por transportador) hacia la sangre. En el caso de los AS catiónicos («básicos») (arginina, lisina, ornitina) existen unos sistemas de transporte (¿independientes de Na^+ ?) y otros (dependientes de Na^+) para los AS aniónicos («ácidos») (glutamato, aspartato), que en gran parte se localizan en la célula mucosa. Existen otros sistemas de transporte para los AS «neutros».

Existen una serie de alteraciones congénitas de la absorción de determinados grupos de aminoácidos, que se suelen acompañar de defectos similares en el túbulo renal (**aminoaciduria renal**, como la cistinuria).

Los di y tripéptidos se pueden absorber como moléculas intactas a través de un transportador simporte (PepT1), que produce un **gradiente de H^+** dirigido hacia la célula (B2) y que se vuelve a generar tras la secreción de H^+ (simporte terciario activo de H^+ , v. 29, B5). Los AS se absorben con más rapidez en forma de di o tripéptidos que libres, hidrolizándose posteriormente dentro de la célula a AS libres.

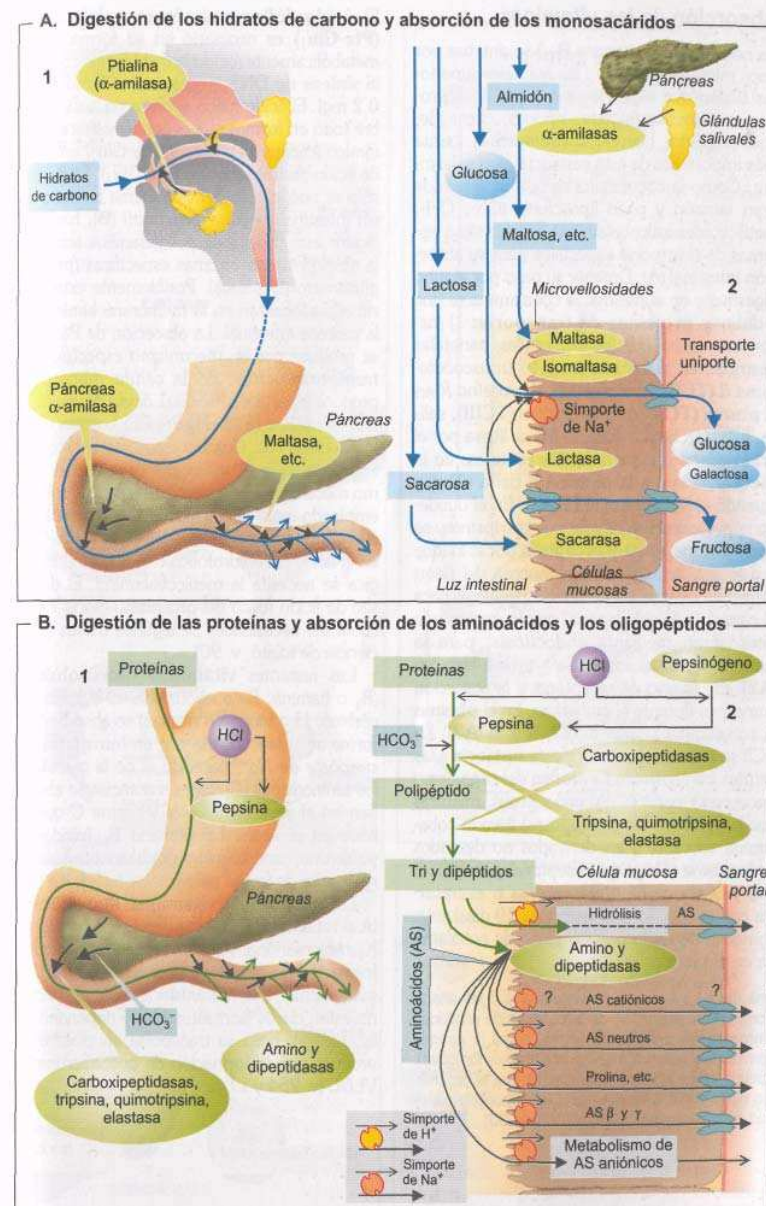


Tabla 10.17 Hidratos de carbono y proteínas

Absorción de las vitaminas

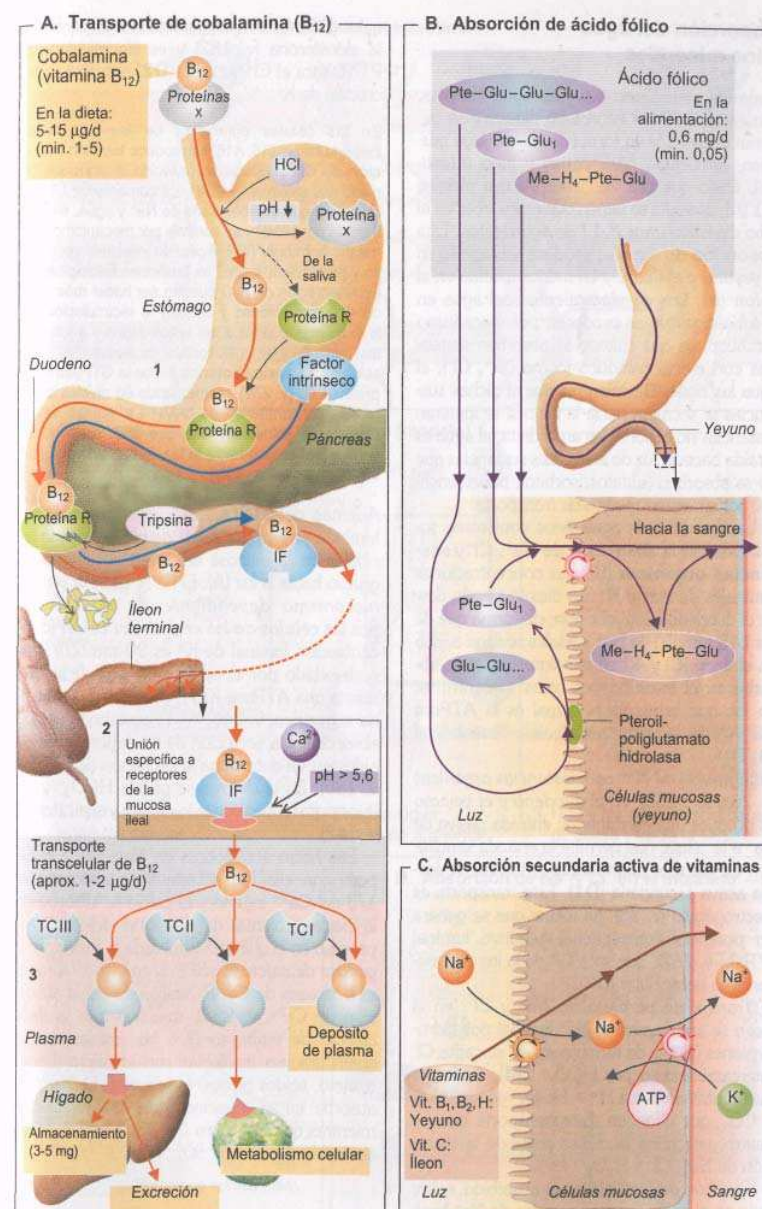
La cobalamina (vitamina B₁₂) se sintetiza por unos microorganismos y los animales superiores tienen que ingerirla en la dieta. Los productos animales (hígado, riñones, carne, leche, pescado, huevos) constituyen la fuente más importante de esta sustancia para el hombre. Como la cobalamina es una molécula de gran tamaño y poco liposoluble (CN-, OH-, metil- y adenosilcobalamina), se necesitan sistemas de transporte especiales para su absorción intestinal (A). Durante su paso por el tubo digestivo y en el plasma, la cobalamina se une a distintas proteínas de transporte: 1) /actor intrínseco (FI) (de las células parietales gástricas) en la luz intestinal; 2) transcobalamina // (TCII) en el plasma; 3) proteína R en el plasma (TCI), los granulocitos (TCH), saliva, bilis y leche. La cobalamina se libera por el ácido gástrico a partir de las proteínas de la dieta y se une a la proteína R de la saliva y (cuando el pH es alto) al FI (AI). En el duodeno la proteína R se digiere por la tripsina y se libera la cobalamina y es captada por el FI (que resiste a la tripsina). En la mucosa del *íleon terminal* existen receptores específicos para el complejo FI-cobalamina, que lo captan y lo internalizan mediante endocitosis, para la cual se necesitan iones Ca²⁺ y un pH >5,6 (A2). El número de receptores y la absorción aumentan durante el embarazo. En el **plasma** la cobalamina se liga a TCI, II y III (A3). La TCII se encarga de repartir esta sustancia a las **células con actividad mitótica** del organismo (receptores para TCII y endocitosis), mientras que la TCIII (de los granulocitos) lleva la cobalamina sobrante y los derivados no deseados de la misma al hígado (receptores para TCIII), que se encarga de **almacenarlos o excretarlos** con la bilis. La TCI (semivida 10 días) sirve como un depósito a corto plazo de cobalamina en el plasma.

Una dieta exclusivamente vegetariana o las alteraciones en la absorción de la cobalamina producen **síntomas de deficiencia grave**, como la anemia perniciosa y lesiones medulares (mielosis funicular). Suelen tardar años en aparecer ya que el organismo tiene almacenadas unas 1.000 veces la cantidad que se necesita a diario (1 µg) (v. 90).

El ácido fólico o ácido *pteroylglutámico* (PtB-Glu₁) es necesario en su forma activa metabólicamente (**ácido tetrahidrofólico**) para la síntesis de DNS (necesidades diarias O, I-O, 2 mg). El ácido fólico aparece en la dieta sobre todo en formas que tienen 7 restos de glutámico (cadena peptídica γ, Pte-Glu₇) en lugar de ácido pteroylglutámico (*Pre-Glu₁*). Dado que sólo se puede absorber esta última forma a nivel intestinal (*yeyuno proximal*) (B), hay que digerir esta cadena de poliglutamilos antes de la absorción con enzimas específicas (*pteroylglutamato hidrolasas*). Posiblemente estas enzimas se localizan en la membrana luminal de la mucosa intestinal. La absorción de Pte-Glu₁ se produce por un mecanismo específico de transporte activo. En la **célula mucosa** se produce a partir de Pte-Glu₁ ácido *N₅-metilte-tetrahidrofólico* (5-Me-H₄-Re-Qu₁), entre otros metabolitos (B). Cuando estos metabolitos ya aparecen en la dieta, se absorben con el mismo mecanismo en la pared intestinal (el mismo empleado para el fármaco citotóxico metotrexato). Para convertir el 5-Me-H₄-PtB-Glu₁ en el ácido tetrahidrofólico con actividad biológica se necesita la metilcobalamina. El depósito de ácido fólico del organismo (unos 7 mg) cubre las necesidades de algunos meses (deficiencia de folato, v. 90).

Las restantes vitaminas hidrosolubles (B₁ o tiamina, B₂ o riboflavina, C o ácido ascórbico, H o biotina o niacina) se absorben de forma activa secundaria con un **transportador compartido de Na⁺**, parecido al de la glucosa o los aminoácidos (C). Estas sustancias se absorben en el yeyuno, salvo la vitamina C que lo hace en el íleon. La vitamina B₆ (piridoxal, piridoxina, piridoxamina) posiblemente sólo se reabsorbe de forma pasiva.

La absorción de vitaminas **liposolubles** (A o retinol, D₂ o colecalciferol, E o tocoferol, K₁ o filoquinona, K₂ o farnocquinona) exige la formación de micelas, igual que para las grasas (v. 252). Los mecanismos de la absorción no están claros (son saturables y dependen de la energía), pero su transporte en plasma se produce tras la formación de quilomicrones y VLDL (v. 254 y s.).



Absorción del agua y los minerales

Cada día se ingieren 1,5 l de agua (bebidas, alimento). Además en el tubo digestivo se generan unos 7 l/d en forma de saliva, jugo gástrico, bilis, jugo pancreático y jugo intestinal. Dado que con las heces sólo se pierden 0,1 l/d, cada día se tienen que reabsorber en el tubo digestivo unos 8,4 l de agua netos. Esta absorción de agua se produce sobre todo en el yeyuno y el íleon, y en menor medida en el colon (A). Los desplazamientos del agua en el tubo digestivo se producen por mecanismo osmótico, ya que cuando se absorben sustancias con efecto osmótico (como Na^+ , Ch), el agua las sigue (B), mientras que si dichas sustancias se secretan hacia la luz o si se ingieren sustancias no absorbibles en la dieta, el agua es atraída hacia la luz de la vía. Las sustancias que no se absorben (sulfatos, sorbitol, polietilenglicol) actúan como medios de transporte.

La absorción de agua viene controlada sobre todo por la absorción de Na^+ , Cl^- y sustancias orgánicas (B). Las concentraciones lumbales de Na^+ y K^+ van disminuyendo desde el duodeno hasta el colon, de forma que de los 145 mmol/l de Na^+ iniciales se llega a 125 en el íleon (C) y 40 en el colon. El Na^+ se absorbe en el intestino por otros mecanismos, en los que la fuerza principal es la ATPasa Na^+/K^+ de la membrana celular basolateral (B, D) (v. 26):

» Simporfe de Na^+ con sustancias orgánicas (v. 26 y s. y 258): en el duodeno y el yeyuno se produce una corriente de entrada pasiva de Na^+ a la célula, que permite la entrada simultánea de glucosa, aminoácidos y fosfato de forma activa secundaria (D1). Este transporte es electrogénico (v. 28), de forma que se genera un potencial transepitelial negativo luminal (PTNL, v. 162), que saca Ch de la luz por mecanismo paracelular (D2). » Transporte paralelo de Na^+ y Ch en el íleon se intercambia el Na^+ luminal por hidrogeniones (D3) y de forma paralela se capta Or intercambiándolo por HCO_3^- (D4), de forma que dentro de la luz $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ genera $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$, que difunden. Este transporte electro-neuro determina la mayor parte de la absorción de Na^+ , Ch y H_2O . * Difusión de Na^+ : el Na^+ es absorbido, sobre todo en el colon, por los cana/es de Na^+ lumi-

nales (DS). Este transporte de Na^+ depende de la aldosterona (v. 182) y es electrogénico. El PTNL saca el Ch de la luz (D2) o facilita la secreción de K^+ .

En las células epiteliales de las criptas de Lieberkühn (v. 245, A16) se produce también secreción de Ch (mecanismo parecido al acino de las glándulas salivales; v. 236). La corriente de Ch hacia la luz, que se acompaña de Na^+ y agua, es estimulada por cAMP y se controla por mecanismo neu-rofá y hormonal (VIP = péptido intestinal vasoactivo y prostaglandinas). Las funciones fisiológicas de esta secreción de H_2O pueden ser hacer más líquido el quimo viscoso y permitir la recirculación del H_2O (criptas a la luz a las vellosidades y a las criptas) para facilitar la absorción de sustancias poco solubles. La toxina colérica inhibe la GTPasa de la proteína G_i (v. 274), manteniendo en niveles máximos la concentración de cAMP. La intensa secreción de Q-asociada hace que gran cantidad de agua y Na^+ salgan hacia la luz, lo que provoca graves diarreas (máx. 1 l/h).

Además del HCO_3^- del jugo pancreático, también se produce salida de HCO_3^- desde las células de la mucosa del intestino delgado y grueso hacia la luz (A). El K^+ se secreta por un mecanismo dependiente de aldosterona por las células de las criptas del colon (concentración luminal de K^+ es 90 mmol/l) y es reabsorbido por el epitelio de superficie mediante una ATPasa K^+/H^+ (mecanismo parecido al gástrico; v. 243, A). El equilibrio entre la absorción y la secreción de K^+ dependiente de aldosterona determina la excreción de K^+ (A y v. 180). En la diarrea se pierde HCO_3^- y K^+ (hipopotasemia y acidosis no respiratoria; v. 142).

Las heces son pobres en Na^+ , Cl^- y H_2O , pero con ellas se excreta aproximadamente 1/3 del Ca^{2+} ingerido. El calcio se absorbe en la parte proximal del intestino delgado (A), proceso en el que está implicada la proteína ligadora de calcio (CaBP). El calcitriol aumenta la síntesis de CaBP, facilitando así la absorción de Ca^{2+} (v. 292), mientras que la deficiencia de vitamina D o las sustancias que crean uniones insolubles con el calcio (fitina, oxalato, ácidos grasos) la reducen. El Mg^{2+} se absorbe en el intestino igual que el calcio, mientras que el hierro (Fe) tiene un modo de absorción especial (v. 90).

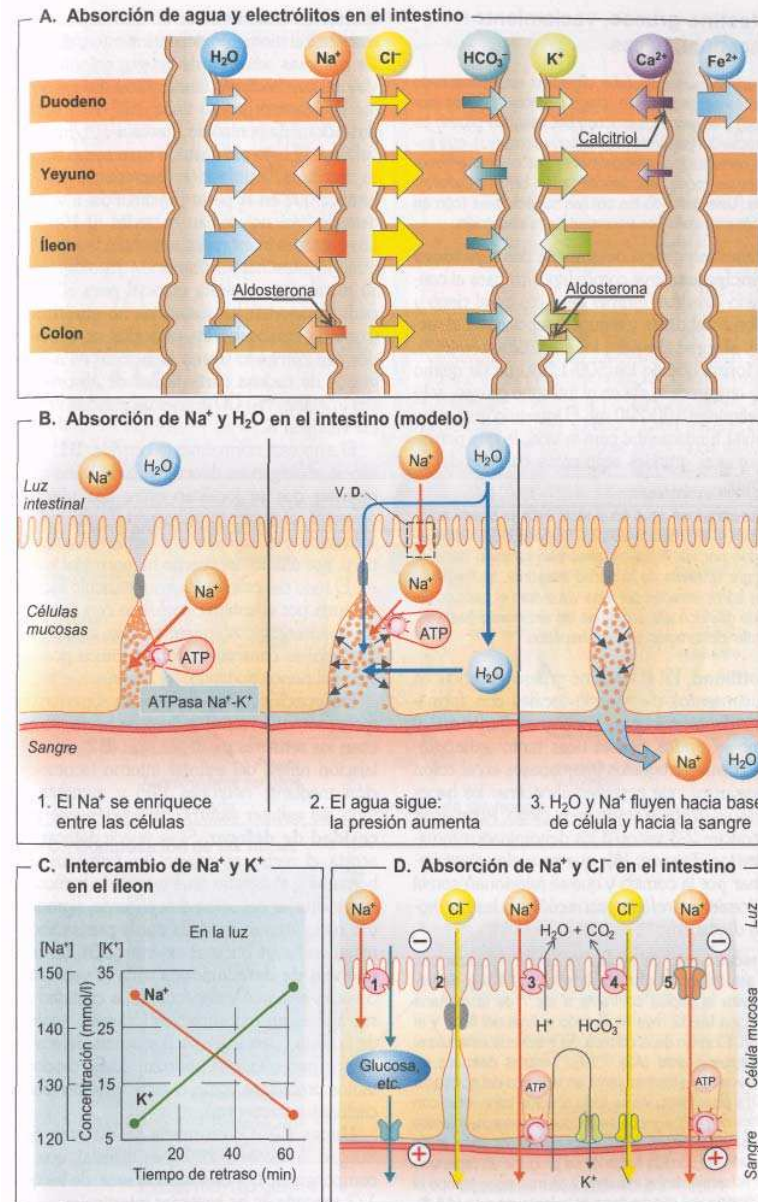


Tabla 10.19 Agua y sustancias minerales

Intestino grueso, vaciamiento intestinal, heces

El último tramo del tubo digestivo está constituido por el *intestino grueso* (*ciego y colon*, 1,3 m de longitud) y el recto. La *mucosa* del intestino grueso se caracteriza por profundos pliegues (*criptas*), que están constituidos principalmente por células productoras de moco, las denominadas *células caliciformes*. Una parte de las células superficiales (con un *ribete en cepillo*) se encargan de la absorción.

El intestino grueso desempeña dos funciones principales: sirve como *depósito* para el contenido intestinal (primer depósito en el ciego y colon ascendente y segundo depósito en el recto) y absorbe el agua y los *electrolitos* (v. 262), de forma que de los 500-1.500 ml de quimo que entran cada día en el intestino grueso, sólo se eliminan 100-200 ml. El intestino grueso no resulta fundamental para la vida, lo que permite resecar grandes segmentos en caso de tumores.

Si se introduce agua en el recto ésta se puede reabsorber y los medicamentos (*supositorios*) administrados por vía rectal se absorben también hacia la sangre a través de la pared intestinal. Las sustancias administradas por esta vía evitan el paso por el ácido gástrico y la acción de las enzimas digestivas, eludiendo también el paso hepático.

Motilidad. En el intestino grueso se producen movimientos de *mezcla* locales con formación de prominentes repliegues (*haustras*) y también ondas peristálticas tanto anterógradas como retrógradas (marcapasos en el colon transversal), que permiten almacenar las heces tanto en el colon como en el ciego. Además se producen 2-3 veces/d los denominados movimientos de *masa* (A), que se suelen desencadenar por la comida y que se relacionan con el denominado *reflejo gasrocólico* y las hormonas digestivas.

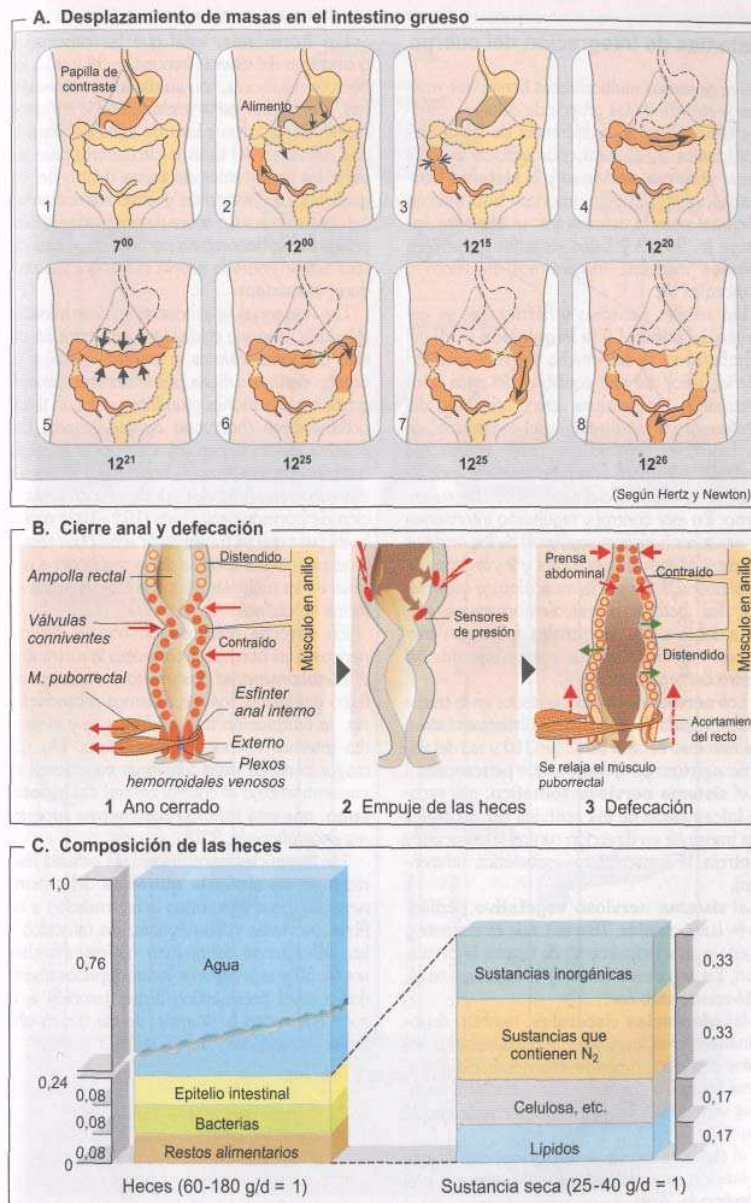
El **movimiento de masas** se puede visualizar con un estudio radiológico con *contraste* (A1-A8). Se administra la papilla contraste a las 7 de la mañana (A1) y a las 12 h ya ha llegado al final del íleon y al ciego. El inicio de la comida del mediodía estimula el vaciamiento ileal (A2). Cinco minutos después se produce un estrechamiento en la punta del contraste (A3) y poco después se llena el colon transversal con el mismo (A4), aunque se producen estrechamientos en su distribución (A5). Pocos minutos más tarde (durante la comida todavía) se produce un repentino estrechamiento del intestino y en muy poco tiempo el contenido del mismo llega al colon sigmoide (A6-8).

Bacterias intestinales. El tubo digestivo es estéril en el momento del nacimiento y durante las primeras semanas de vida se coloniza por vía oral con bacterias (anaerobios). En los adultos el intestino grueso tiene 10^{10} - 10^{12} bacterias por ml de contenido, frente a 10^6 /ml a nivel ileal. El bajo pH gástrico sirve como defensa frente a la infección bacteriana, lo que justifica que en la parte proximal del intestino delgado casi no existan bacterias (0 - 10^4 /ml). Las bacterias intestinales aumentan la actividad inmune intestinal («*inflamación fisiológica*») y su metabolismo resulta esencial para el huésped. Convierten las sustancias no absorbibles (como la celulosa) o los sacáridos no absorbidos por completo (como la lactosa) en ácidos grasos de cadena corta fáciles de absorber y gas (metano, H_2 , CO_2); además pueden sintetizar vitamina K.

El ano está normalmente cerrado (B1) y de ello se encargan las denominadas válvulas coniventes que se localizan entre dos pliegues opuestos, el *músculo puborrectal*, interno involuntario y el *esfínter anal externo* voluntario y, por último, un cuerpo hemorroidal venoso. El tono del esfínter interno (músculo liso) se controla por el sistema simpático con receptores α -adrenérgicos, mientras que el externo (estriado) se contrae de *forma tónica* por acción del nervio pudendo.

Defecación. Cuando la parte superior del recto (*ampolla rectal*) se llena de heces, se excitan los sensores de *distensión* (B2), con relajación refleja del esfínter interno (acomodación mediante neuronas VIP) y aumenta el tono del esfínter externo, produciéndose necesidad de defecar. Si se puede defecar, se acorta el recto, se relajan los músculos puborrectal y el esfínter anal externo y la musculatura circular del colon descendente, sigmoide y el recto empuja ayudada por la prensa abdominal las heces hacia el exterior (B3). La frecuencia de defecaciones varía (3 veces/d a 3 veces/semana) y depende de la cantidad de sustancias no reabsorbibles (celulosa, lignina) de la dieta. Una excesiva frecuencia defecatoria con heces líquidas (diarrea) puede producir tantos problemas como el estreñimiento (defecaciones infrecuentes).

Heces (C). Como media se excretan **60-80 g/d** de heces (>200 g es diarrea), que se componen en 1/4 de sustancia seca, de las que 1/3 procede de las bacterias intestinales.



Hormonas, reproducción

Sistemas de integración del cuerpo

Los organismos multicelulares tienen que integrar y coordinar los grupos de células y órganos especializados, a diferencia de las células individuales (v. 2). Esta coordinación la realizan el **sistema nervioso** y el **sistema hormonal**, que también aportan información adicional para la defensa por el sistema inmune (v. 94 y s.). Estos sistemas transmiten **señales** mediante mecanismos **eléctricos** y **humorales** (A).

Las señales nerviosas y hormonales se encargan del control y la regulación (v. 4) del metabolismo y del «medio interno» (presión arterial, valor del pH, equilibrio del agua y los electrolitos, temperatura, etc.), así como del *crecimiento y maduración* del organismo, de las funciones orgánicas y comportamientos fundamentales para la *reproducción* y, por último, de la *relación del organismo con su entorno*. En este control y regulación intervienen los sensores (sensores sensitivos) de los órganos internos, el aparato locomotor y los órganos de los sentidos, así como la musculatura *esquelética*, los *factores psíquico-emocionales*, etc. En muchos casos las señales funcionan mediante mecanismos de *retroalimentación* dentro del organismo (v. 4).

Los nervios están especializados en la transmisión *rápida* de señales y se distingue el sistema nervioso *central* (SNC; v. 310 y ss.) del sistema nervioso *periférico*, al que pertenecen:

- el sistema nervioso somático, que recoge información de los sentidos no viscerales y la transmite en dirección central (aférences) y controla la musculatura esquelética (eferencias),
- » el sistema **nervioso vegetativo** periférico (= autónomo) (v. 78 y ss.), que es *eferente* y se encarga principalmente de regular la circulación, los órganos internos y la función sexual. Está relacionado con
- » las aferencias viscerales, también denominadas fibras nerviosas, que transmiten señales desde los órganos internos hacia el sistema central y que suelen acompañar a las fibras vegetativas en el mismo nervio (como el vago), y
- el sistema nervioso entérico, que integra la función local del esófago, el estómago y el intestino (v. 234).

Las hormonas, igual que las citocinas y quimocinas del sistema inmune (v. 94 y ss.) y los neurotransmisores, son sustancias mensajeras. Las hormonas se encargan de la transmisión lenta a *largo plazo de señales*, para lo cual necesitan del sistema circulatorio para superar las importantes distancias dentro del organismo. Las hormonas y otras sustancias señalan, que sólo actúan sobre determinadas células J próximas, se denominan *paracrin*, y cuando J sólo actúan sobre la propia célula que las produce, *autocrinas*.

Las hormonas se producen en determinadas glándulas, tejidos o células (en parte también células nerviosas: *células neuroendocrinas*) y su órgano destino o diana puede ser una glándula endocrina (hormonas *glandotropas*) o un tejido no endocrino (hormona *aglandotropas*). Las *células diana* tienen sitios de unión específicos (receptores) para la hormona y se unen a ella con gran afinidad, es decir, una concentración de hormona muy baja (10^{-6} – 10^{-42} mol/l) basta para que se transmita la señal. Los receptores permiten a la célula diana responder a una señal de las múltiples a las que está sometida de forma simultánea.

En estrecha colaboración con el sistema nervioso, las hormonas controlan la nutrición, el *metabolismo*, el *desarrollo y maduración* físico y psíquico, los mecanismos *reproductores*, la *adaptación del rendimiento* y el «medio interno» corporal (*homeostasis*) (A). La mayor parte de estas funciones vegetativas se encuentran bajo el control central del hipotálamo, que está *influido por centros superiores encefálicos* (v. 330).

Las sustancias transmisoras de señales liberadas en las sinapsis químicas del sistema nervioso y que transmiten la información a las fibras nerviosas postsinápticas, los músculos o las glándulas se denominan *neurotransmisores* (v. 50 y ss.). Algunos *neuropéptidos* liberados a nivel presináptico llegan también a la zona que rodea la sinapsis, donde tienen una acción «paracrina».

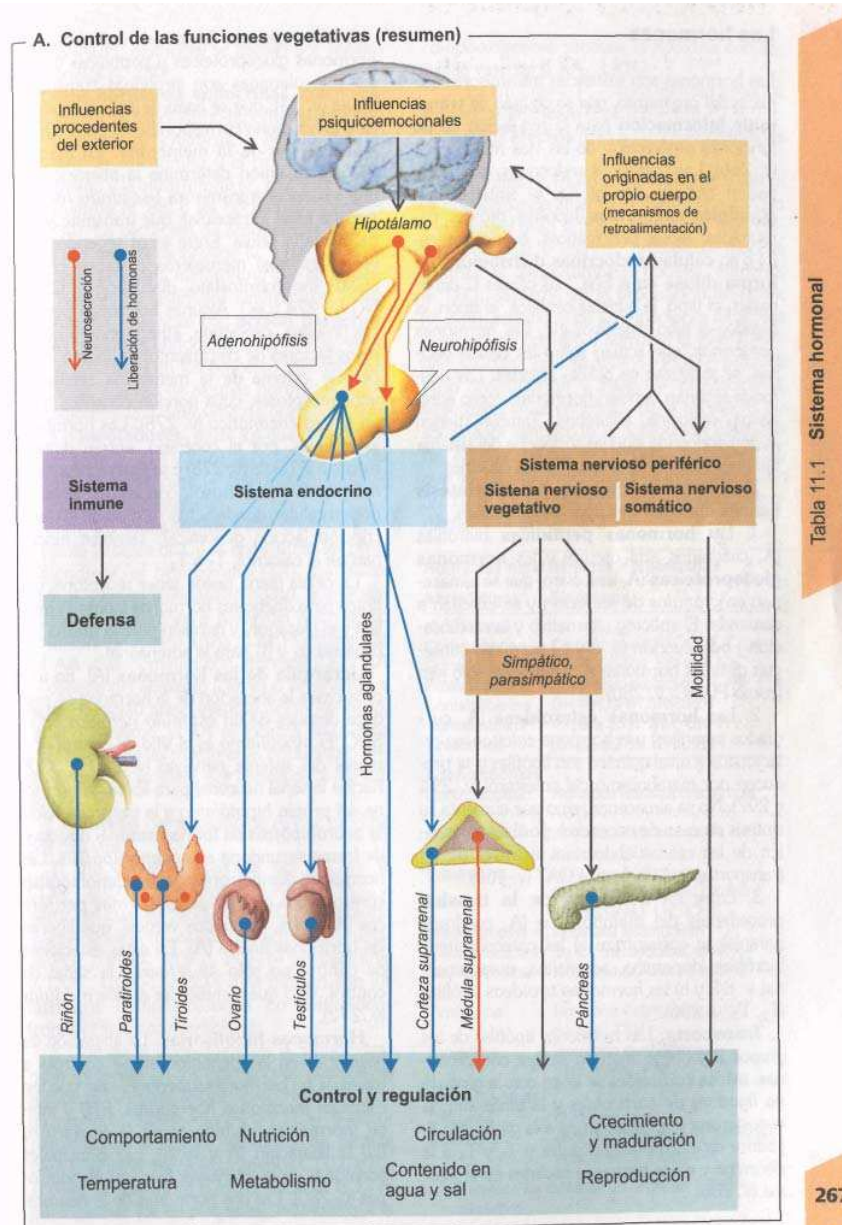


Tabla 11.1 Sistema hormonal

Las hormonas

Las hormonas son sustancias transmisoras que ocupan de transmitir información para la regulación de las funciones orgánicas y de las vías metabólicas: (v. 266). Las hormonas endocrinas, que se reparten por vía circulatoria, se sintetizan en glándulas endocrinas (hipófisis, tiroides, páncreas, islotes pancreáticos, ovario, testículo) o en **células** endocrinas distribuidas de forma difusa en el SNC, las células C del tiroides, el timo, la aurícula cardíaca, el riñón, el hígado, el tubo digestivo, etc. Las hormonas paracrinas, que actúan sobre las células vecinas, se sintetizan en células aisladas. Las neuronas secretan también hormonas, como adrenalina, oxitocina, adiuretina. También tienen acción endocrina algunas sustancias del sistema inmune, como la timosina y varias citocinas.

La estructura química y la biosíntesis permite distinguir tres tipos de hormonas:

1. Las hormonas peptídicas hidrófilas (A, cuadrados azul oscuro) y las hormonas glucoproteicas (A, azul claro) que se almacenan en *granulos de secreción* y se exocitan a demanda. El *splicing* alternativo y la modificación postraducción (v. 8 y s.) permiten conseguir distintas hormonas a partir de un solo gen (como POMC, v. 280).

2. Las hormonas esteroideas (A, cuadrados amarillos) y la hormona *ca/citonina* relacionada a nivel químico son lipófilas y se producen por metabolismo del colesterol (v. 294 y 292). No se almacenan, sino que aumenta su síntesis en caso de necesidad; posiblemente salen de las células endocrinas a través de un transportador de la familia OAT (v. 160).

3. Entre los derivados de la tirosina procedentes del metabolismo (A, cuadrado naranja) se encuentran: a) las catecolaminas hidrófilas (dopamina, adrenalina, noradrenalina; v. 84) y b) las hormonas tiroideas lipófilas (T_3 , T_4 ; v. 286).

Transporte. Las hormonas lipófilas de los grupos 2 y 3b se unen en sangre con proteínas; así los corticoides se unen con la *globulina ligadora de corticoides* y la *albúmina*, la testosterona y los estrógenos a la *globulina ligadora de hormonas sexuales* y T_3 y T_4 a la albúmina y a dos proteínas distintas en el plasma (v. 286).

Los receptores (lugares de unión) para las hormonas glucoproteicas y peptídicas y para las catecolaminas son proteínas transmembrana (v. 14), que se ligan de forma específica a la hormona correspondiente en la *superficie externa de la membrana*. En muchos casos esta unión determina la liberación de una sustancia transmissora («segundo mensajero») a nivel intracelular, que transmite la señal hacia la célula. Entre estos segundos (y a veces terceros) mensajeros destacan cAMP, cGMP, inositoltrifosfato, diacilglicerol, Ca^{2+} y NO (v. 274 y ss.). Algunas hormonas peptídicas (insulina, prolactina, atriopeptina y numerosos factores de crecimiento) se unen a la superficie externa de la membrana celular en unos receptores, cuya porción citosólica tiene un *efecto enzimático* (v. 278). Las hormonas esteroideas, por el contrario, entran directamente a la célula (v. 278) y se ligan a proteínas *receptoras en el citosol*, con las que llegan al núcleo celular, donde actúan a nivel de la transcripción (acción genómica). También funcionan así el calcitriol, T_3 y T_4 .

La célula diana puede tener receptores distintos para diferentes hormonas (como la insulina y el glucagón) y también para la misma (receptores K_1 y β_2 para la adrenalina).

Jerarquía de las hormonas (A). En muchos casos la liberación de la hormona se produce después de un *estímulo nervioso en el SNC*. El *hipotálamo* es el sitio de control hormonal del sistema nervioso (v. 280 y 330). Recibe la señal neuronal para liberar la hormona del propio *hipotálamo* y la transmite hacia la *neurohipófisis* de forma neuronal directa o de forma secundaria a la *adenohipófisis*. Las hormonas glandotropas de la *adenohipófisis* controlan las *glándulas endocrinas periféricas* (A arriba, cuadrados verdes), que liberan las hormonas finales (A). En estas estaciones de control no sólo se *refuerza* la señal de control, sino que también se puede *modular* (v. 272).

Hormonas hipofisarias. La liberación de hormonas en la *adenohipófisis* se controla a través de las hormonas superiores, que pueden estimular (hormonas *liberadoras*, RH) o inhibir (hormonas *inhibidoras de la liberación*, IH) la liberación (A y tabla). Las principales hormonas de la *adenohipófisis* son glandotropas (v. 280). Us dos hormonas de la neurohi-

pófisis (ADH, oxitocina) se liberan por señales neuronales (v. 280).

Otras hormonas endocrinas, que no dependen del eje hipotálamo-hipofisario, incluyen las hormonas pancreáticas, la *hormona paratiroidea*, la *calcitonina* y el *calcitriol*, la *angiotensina* y la aldosterona (v. 182 y s.), la *eritropoyetina* (v. 88) y las hormonas digestivas (v. 234). La secreción de atriopeptina se controla por señales de presión (v. 170) y la de la hormona epifisaria *melatonina* por las aferencias neuronales (estímulos luminícos; v. 334).

Entre las sustancias con acción paradina en las glándulas endocrinas y exocrinas, en la pared gástrica y en los procesos inflamatorios destacan, además de algunas hormonas como la angiotensina II, una serie de hormonas tisulares o mediadores, entre los que destacan la bradicinina (v. 214 y 236), la histamina (v. 100 y 242), la serotonina (= 5-hidroxitriptamina; v. 102) y los eicosanoides.

Entre los eicosanoides (del griego εἰκοσι = veinte [átomos de C]) se encuentran las *prostaglandinas*, el *tromboxano* (TX), los *leucotrienos* y los *epoxieicosatrienoatos*, que se sintetizan en el hombre a partir del ácido graso ácido araguidónico (AA). (Las PG derivadas del AA se denominan con el índice 2.) El AA se obtiene del alimento (carne) o se sintetiza a partir del ácido graso esencial ácido *linoleico*. En el organismo, el AA se localiza en la capa fosfolipídica de las membranas celulares en forma de éster y se libera por acción de la *fosfolipasa A₂*.

La síntesis del eicosanoide AA se produce por tres vías:

1. Vía de la *ciclooxigenasa* (COX): la COX-I y COX-2 convierten el AA en PPG₂, a partir del cual se produce PGH₂, la sustancia madre de los compuestos con actividad biológica. PGE₂, PGD₂, PGF₂₀, PGI₂ (= prostaciclina) y TXA₂. COX-I y COX-2 se inhiben con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (como el ácido acetilsalicílico).

2. Vía de la *lipooxigenasa*: la 5-lipooxigenasa (presente en los granulocitos neutrófilos) rompe el AA para liberar *leucotrieno A₄* (con un producto intermedio 5-HPETE = 5-hidroperoxeicosatetranoato), sustancia de partida para la síntesis de los leucotrienos C₄, D₄ y E₄. Todavía se desconoce la importancia de la 12-H-lipooxigenasa (de las plaquetas), mientras que la

15-lipooxigenasa produce la lipoxina con actividad vascular (LXA₄, LXB₄).

3. La citocromo *P₄₅₀-epoxigenasa* produce epoxieicosatrienoato (EpETRe = EE).

Algunos efectos típicos de los eicosanoides incluyen:

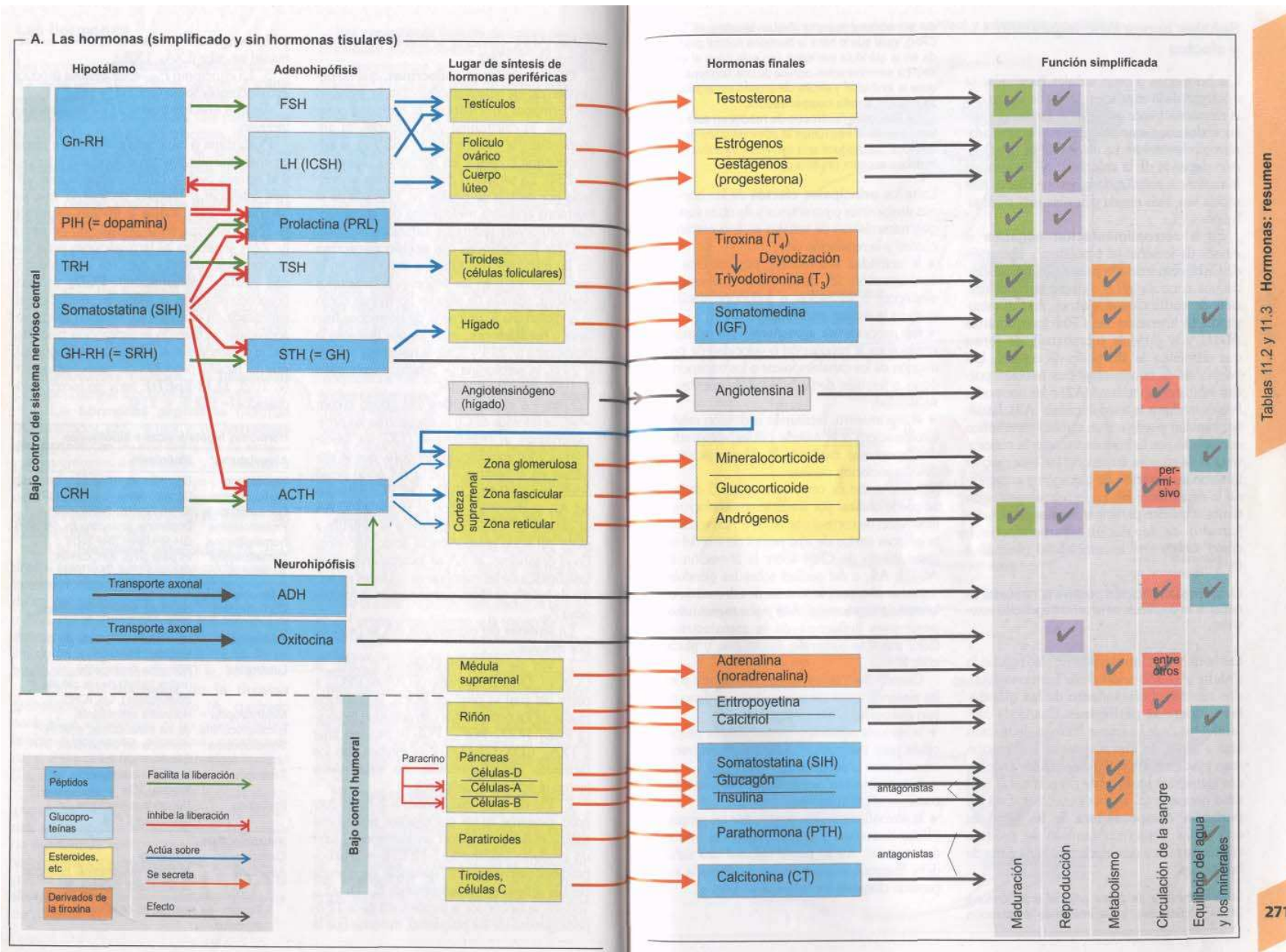
PGE₂ dilata la musculatura bronquial y vascular (manteniendo abiertos el conducto arterioso y el agujero oval; v. 220), contrae la musculatura intestinal y uterina, protege la mucosa gástrica (v. 242), inhibe la lipólisis, aumenta la TFG, participa en la producción de fiebre (v. 224), sensibiliza las terminaciones nerviosas nociceptivas (¡dolor!) y aumenta la permeabilidad vascular (¡inflamación!). **PGD₂** produce broncoconstricción y **PGI₂** (= prostaciclina), sintetizada en el endotelio, tiene un efecto vasodilatador inhibiendo la agregación plaquetaria, al contrario que el **TXA₂** (de las plaquetas), que la facilita produciendo vasoconstricción (v. 102). **11,12-EpETRe** tiene un efecto vasodilatador (= EDHF, v. 214).

Hormonas hipotalámicas e hipofisarias

Abreviaturas*	Sinónimos
Hipotálamo	
Corticoliberina	Corticotropina-RH, CRF, CRH
Gonadolibarina	ICSH, Gn-RH, FSH/LH-RH
Prolactostatina	Dopamina, prolactina IH, PIF, PIH
Somatolibarina	GH-RH, GRH, SRF, SRH
Somatostatina*	IH para STH, SIH, GH-IH
Tirolibarina	RH para TSH, TRF, TRH
Adenohipófisis	
Corticotropina	Hormona adrenocorticotropa, ACTH
Folitropina	Hormona estimulante de los folículos, FSH
Lutotropina	Hormona luteinizante (estimuladora de las células intersticiales), LH, ICHS
Melanotropina	Hormona estimulante de la melanocortina, a-MSH
Somatotropina	Hormona del crecimiento, STH, GH
Tirotropina	Hormona estimuladora de la tiroides, TSH
Prolactina	Hormona mamotropa (lactotropa), PRL

Neurohipófisis	
Oxitocina	Oxitocina
Adiuretina	Arginina-vasopresina, hormona antidiurética, ADH, AVP

* También se sintetiza en órganos del tubo digestivo.



Tablas 11.2 y 11.3 Hormonas: resumen

Señales humores: regulación y efectos

Las hormonas y otras señales humores se encargan de la regulación (v. 4), de forma que la respuesta frente a una señal (en las glándulas endocrinas en este caso) esté controlada: retroalimentación. La *velocidad* de la regulación depende de la *velocidad de síntesis de la sustancia señalizadora*, ya que cuanto más rápida sea, más rápida y flexible será su regulación.

En la retroalimentación **negativa** el emisor de la señal (el hipotálamo, liberación de CRH) responde a la presencia de la sustancia que controla (en el ejemplo la concentración de cortisol en el plasma, A1) disminuyendo la liberación de CRH (que controla ACTH y la glándula suprarrenal), de forma que disminuya la liberación de cortisol. Las hormonas de la adenohipófisis también pueden inhibir el hipotálamo (A2) o las hormonas finales inhibir a la adenohipófisis (A3). La señal también puede ser un cambio *metabólico* controlado por la hormona (como la concentración de glucosa en sangre) (en este caso se inhibiría la secreción de glucagón y aumentaría la de insulina; B). En la retroalimentación también pueden participar señales neuronales (circuito de *regulación neuroendocrino*), como sucede con la osmolalidad plasmática (v. 170).

En la **retroalimentación positiva** la respuesta se refuerza en presencia de la señal (regulación auto-crina).

Las hormonas controladoras no sólo regulan la síntesis y la *liberación de la hormona final*, sino también el crecimiento de las glándulas endocrinas periféricas. Cuando la concentración de la hormona final sea demasiado baja a pesar de que su síntesis y liberación sean máximas, la cantidad de células endocrinas aumentará hasta conseguir secretar la cantidad necesaria (p. ej., bocio; v. 288). Esta hipertrofia compensadora de las glándulas endocrinas periféricas también se produce cuando se reseca quirúrgicamente una parte de las mismas.

Si se *administra de forma artificial* una hormona (como la cortisona), actúa inhibiendo la liberación

de la hormona superior (en el ejemplo ACTH o CRH), igual que lo hace la hormona normal producida en la glándula periférica (en este caso el cortisol). La administración crónica de una hormona produce la inhibición y atrofia del órgano encargado de su síntesis: **atrofia compensadora**.

Se denomina **fenómeno de rebote** en este contexto cuando al interrumpir la administración de una hormona, se produce una secreción excesiva de la hormona superior (en este caso ACTH).

Entre los principales efectos de las *hormonas endocrinas* y paracrin y de otras sustancias transmisoras de señales se encuentran el control y la regulación de: » la *actividad enzimática*, por cambios de conformación (el denominado mecanismo alostérico) o inhibición o inducción (facilitación) de la síntesis enzimática;

* los *procesos de transporte*, por ejemplo cambios en la producción o velocidad de producción de los canales iónicos o los transportadores o también de su facilidad de apertura o su afinidad;

» el *crecimiento*, facilitando la división celular (proliferación) o la muerte celular «programada» (apoptosis) mediante la diferenciación o desdiferenciación celular;

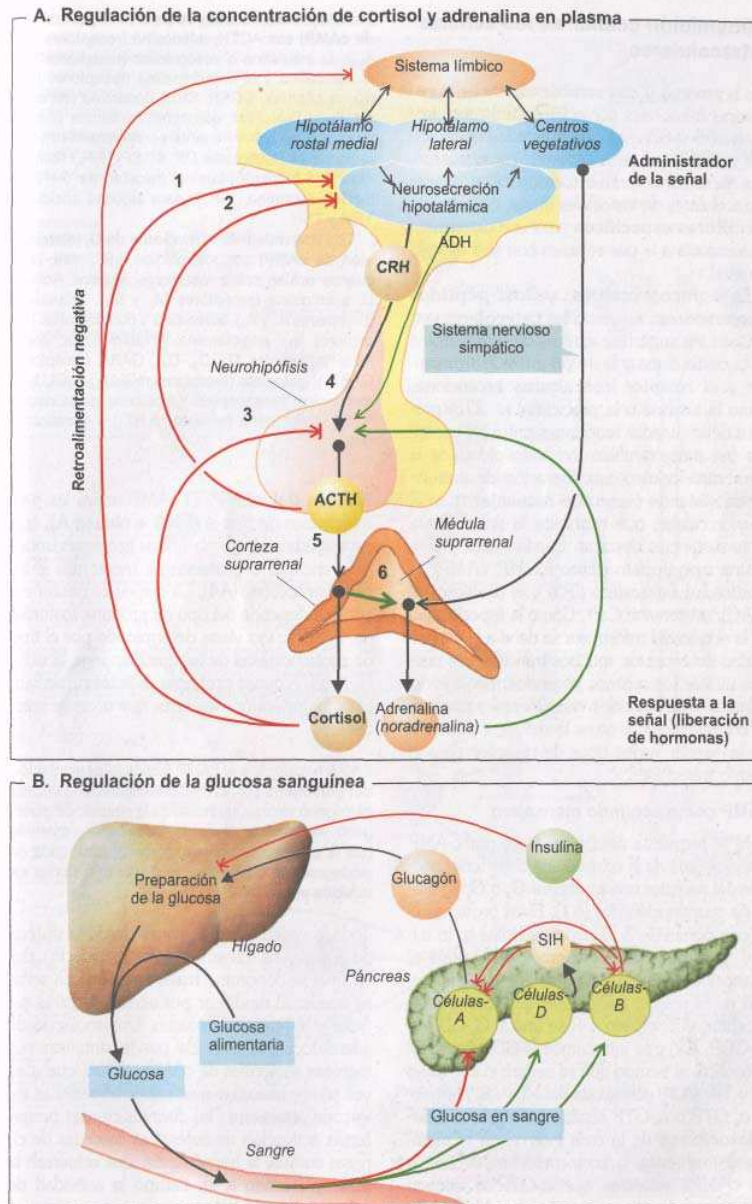
* la *secreción* de otras hormonas. El control se puede realizar por mecanismos endocrinos (liberación de cortisol por ACTH; A5) mediante *enlaces cortos de tipo portal* dentro del órgano (efecto de CRH sobre la liberación de ACTH, A4, o del cortisol sobre las glándulas suprarrenales para la síntesis de adrenalina en la médula suprarrenal; A6) y por mecanismos *paracrin* [influencia de la somatostatina (SIH) sobre la secreción de insulina y glucagón; B].

Cuando las células tienen receptores para las sustancias que producen, éstas se denominan *autocrinas*. Se encargan de:

* la *retroalimentación negativa* de la propia célula para interrumpir la liberación del transmisor (como la adrenalina; v. 84);

» la *coordinación de células del mismo tipo*, como en el crecimiento;

* la *retroalimentación positiva* de las propias células secretoras y de las células del mismo tipo entre sí. Así se puede reforzar una señal débil liberando eicosanoides o mediante la expansión clonal de las células T (v. 96 y s.).



Transmisión celular de las señales extracelulares

Las hormonas y otra serie de sustancias transmisoras humores como los neurotransmisores (v. 55 y 82), las citocinas y las quimiocinas (v. 94 y ss.) se comportan como sustancias mensajeras (primer mensajero) en las vías extracelulares de las células diana, que poseen **receptores específicos** para una determinada sustancia a la que se unen con una elevada afinidad.

Las glucoproteínas y los péptidos transmisores, así como las catecolaminas, se unen a la superficie externa de la membrana de la célula diana y la unión entre *el transmisor* y *el receptor* (con algunas excepciones como la insulina o la prolactina) (v. 278) provoca determinadas reacciones entre las proteínas (en parte también los fosfolípidos) de la membrana celular, con liberación de una segunda sustancia (segundo mensajero) en el interior celular, que transmite la señal. Entre estas sustancias destacan la adenosina y guanosina monofosfato cíclico (*cGMP*, *cAMP*), el inositol-1,4,5-trifosfato (*IP3*) y el diacilglicerol (*DAG*), así como el Ca^{2+} . Como la especificidad de la acción del transmisor se debe a la especificidad del receptor, muchos transmisores pueden utilizar los mismos segundos mensajeros. Además determinados mensajeros aumentan su concentración y otros la reducen. También suelen existir varios tipos de receptor para el mismo transmisor.

cAMP como segundo mensajero

Para la respuesta celular mediada por cAMP la membrana de la célula diana debe tener además del receptor una proteína G_s o G_i (ligado a de guanilnucleótido) (Al). Estas proteínas G se componen de 3 unidades distintas (α_s o α_i), β y γ , siendo heterotrimeros. En reposo el guanosidintrifosfato (GDP) se liga a la subunidad α . Si sólo el transmisor reacciona con el receptor, el complejo T-R se une al G_s -GDP (o G_i -GDP; A2) y se intercambia el GDP por GTP citosólico, al tiempo que se separa el complejo P_{yy} T-R (A3), con ayuda del Mg^{2+} . El complejo O_s -GTP o O_i -GTP resultantes *activa* la adenilato-ciclase de la cara interna de la membrana (aumenta la *concentración citosólica de cAMP*), mientras que O_i -GTP la *inhiben* (disminuye la *concentración de cAMP*; A3).

Los transmisores activadores de G_s (aumento de cAMP) son ACTH, adenosina (receptores A_{2A} , A_{2B}), la aduretina o vasopresina (receptores V_2), la adrenalina y la noradrenalina (receptores β_1 y β_2), calcitonina, CGRP, CRH, dopamina (receptores D_1 o D_2), FSH, glucagón, histamina (receptores H_2), oxitocina (receptores V_2), diversas pros-taglandinas (receptores DP, IP, EP, EP₂, EP₄), seroto-nina o 5-hidroxitriptamina (receptores 5-HT₁ y 5-HT₇), secretina, VIP y, para algunas acciones, TRH y TSH.

Los transmisores activadores de G_i (disminución de cAMP) son los mismos que antes, pero cuando actúan sobre receptores distintos. Activan G_i , acetilcolina (receptores M_2 y M_4), adenosina (receptores A_1 y A_3), adrenalina y noradrenalina (receptores α_1), angiotensina II, quimiocinas, dopamina (receptores D_3 , D_4), GABA (receptores $GABA_A$), glutamato (receptores $DiGLU_{2A}$, $InGLU_{2A}$), melatonina, neuropéptido Y, opiáceos, serotonina o 5-hidroxitriptamina (receptor 5-HT₁) y somatostatina.

Efectos del cAMP. El cAMP activa las *proteínas* de tipo **A** (**PKA** = **cinasa A**), con cuya ayuda *se fosforilan* otras proteínas (sobre todo enzimas o proteínas de membrana e incluso receptores) (A4). La respuesta celular específica depende del tipo de proteína fosforilada, que a su vez viene determinado por el tipo de proteincinasas de las que disponga la célula diana. Algunas proteínas *se activan* mediante *la fosforilación*, mientras que otras *se inactivan*.

En los hepatocitos el cAMP facilita la degradación del glucógeno por un mecanismo doble: la enzima *glucógeno sintasa*, que cataliza la síntesis de glucógeno, se inactiva mediante fosforilación, mientras que la enzima *glucógenofosforilasa*, encargada de su degradación, se activa mediante la fosforilación inducida por cAMP.

Toda la cadena de reacciones desde la síntesis de la sustancia transmissora hasta el efecto celular final se denomina *transducción*. La señal se puede: a) modificar por acción de otras señales y b) reforzarse mucho. Una molécula de adenilato-ciclase activada puede sintetizar numerosas moléculas de cAMP y PKA, que a su vez puede fosforilar múltiples enzimas. Las interconexiones entre las distintas cinasas permiten la activación de auténticas cascadas de cinasas durante la transducción, que refuerzan la señal y facilitan a un tiempo la actividad de más señales reguladoras.

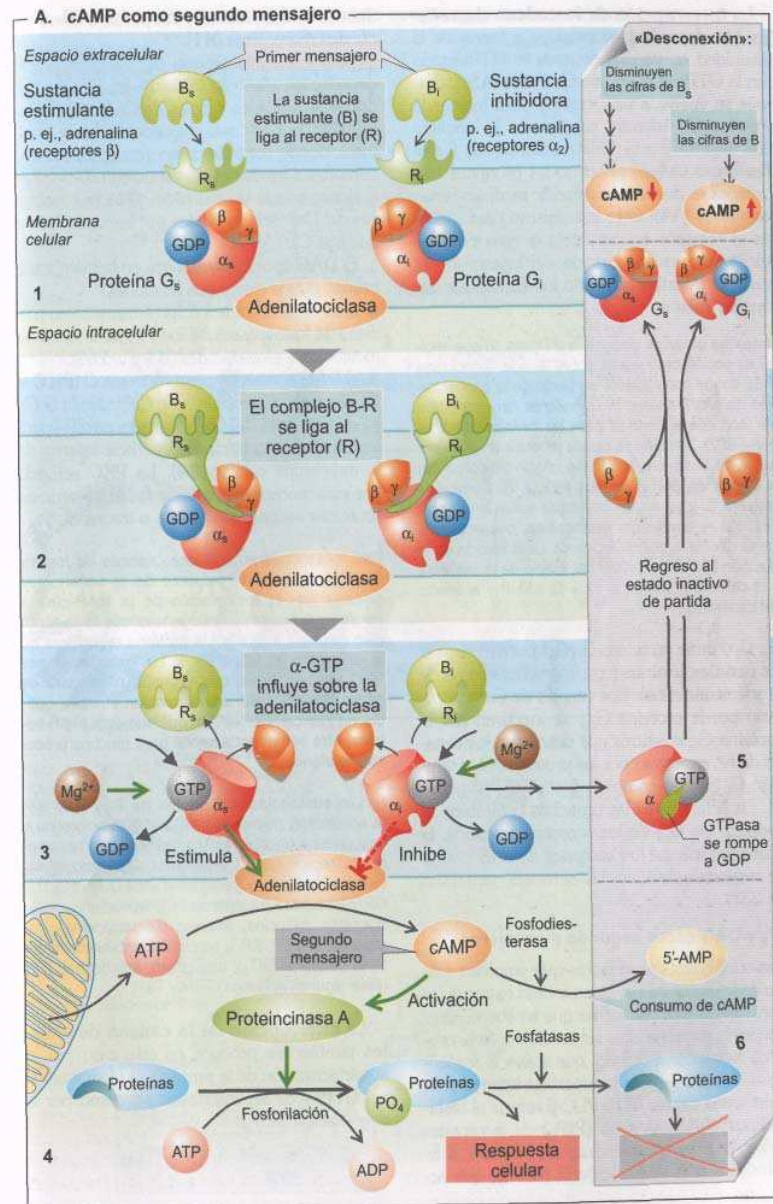


Tabla 11.5 Proteína G y cAMP

Transmisión celular de las señales extracelulares

Las hormonas y otra serie de sustancias transmisoras humores como los neurotransmisores (v. 55 y 82), las citocinas y las quimiocinas (v. 94 y ss.) se comportan como sustancias mensajeras (primer mensajero) en las vías extracelulares de las células diana, que poseen receptores **específicos** para una determinada sustancia a la que se unen con una elevada afinidad.

Las **glucoproteínas y los péptidos** transmisoros, así como las catecolaminas, se unen a la superficie externa de la membrana de la célula diana y la unión entre *el transmisor* y *el receptor* (con algunas excepciones como la insulina o la prolactina) (v. 278) provoca determinadas reacciones entre las proteínas (en parte también los fosfolípidos) de la membrana celular, con liberación de una segunda sustancia (segundo mensajero) en el interior celular, que transmite la señal. Entre estas sustancias destacan la adenosina y guanosina monofosfato cíclico (*cGMP*, *cAMP*), el inositol-1,4,5-trifosfato (*IP3*) y el diacilglicerol (*DAG*), así como el Ca^{2+} . Como la especificidad de la acción del transmisor se debe a la especificidad del receptor, muchos transmisores pueden utilizar los mismos segundos mensajeros. Además determinados mensajeros aumentan su concentración y otros la reducen. También suelen existir varios tipos de receptor para el mismo transmisor.

cAMP como segundo mensajero

Para la respuesta celular mediada por c-AMP la membrana de la célula diana debe tener además del receptor una proteína G_s o G_i (ligadora de guanilnucleótido) (A1). Estas proteínas G se componen de 3 unidades distintas O_t (o α), β y γ , siendo heterotrimeros. En reposo el guanosinditrifosfato (GDP) se liga a la subunidad α . Si sólo el transmisor reacciona con el receptor, el complejo T-R se une al G_s -GDP (o G_i -GDP; A2) y se intercambia el GDP por GTP citosólico, al tiempo que se separa el complejo Pyy T-R (A3), con ayuda del Mg^{2+} . El complejo « G -GTP o α -GTP resultantes actúa la adenilato-ciclase de la cara interna de la membrana (aumenta la concentración citosólica de *cAMP*), mientras que α -GTP la inhiben (disminuye /a concentración de *cAMP*; A3).

Los **transmisores activadores de G_s** (aumento de *cAMP*) son ACTH, adenosina (receptores A_{2A} , A_{2B}), la aduretina o vasopresina (receptores V_2), j la adrenalina y la noradrenalina (receptores β_1 y β_2), calcitonina, CGRP, CRH, dopamina (receptores D_1 o D_2), FSH, glucagón, histamina (receptores H_2), oxitocina (receptores V_2), diversas pros-taglandinas (receptores DP, IP, EP₂, EP₄), seroto-nina o 5-hidroxitriptamina (receptores 5-HT₄ y 5-HT₇), secretina, VIP y, para algunas acciones, TRH y TSH.

Los **transmisores activadores de G_i** (disminución de *cAMP*) son los mismos que antes, pero cuando actúan sobre receptores distintos. Activan G_i , acetilcolina (receptores M_2 y M_4), adenosina (receptores A_1 y A_3), adrenalina y noradrenalina (receptores C_1), angiotensina II, quimiocinas, dopamina (receptores D_2 , D_3 , D_4), GABA (receptores $GABA_B$), glutamato (receptores $mGlu_{2/3}$, $mGlu_{6/8}$), melatonina, neuropeptido Y, opiáceos, serotonina o 5-hidroxitriptamina (receptor 5-HT₁) y somatostatina.

Efectos del **cAMP**. El cAMP activa las **proteincinasas de tipo A (PKA = cinasa A)**, con cuya ayuda se **fosforilan** otras proteínas (sobre todo enzimas o proteínas de membrana e incluso receptores) (A4). La respuesta celular específica depende del tipo de proteína fosforilada, que a su vez viene determinado por el tipo de proteincinasas de las que disponga la célula diana. Algunas proteínas se activan mediante la **fosforilación**, mientras que otras se inactivan.

En los hepatocitos el cAMP facilita la **degradación del glucógeno** por un mecanismo doble: la enzima **glucógeno sintasa**, que cataliza la síntesis de glucógeno, se inactiva mediante fosforilación, mientras que la enzima **glucogenofosforilasa**, encargada de su degradación, se activa mediante la fosforilación inducida por el cAMP.

Toda la cadena de reacciones desde la síntesis de la sustancia transmissora hasta el efecto celular final se denomina **transducción**. La señal se puede: a) modificar por acción de otras señales y b) reforzarse mucho. Una molécula de adenilato-ciclase activada puede sintetizar numerosas moléculas de cAMP y PKA, que a su vez puede fosforilar múltiples enzimas. Las interconexiones entre las distintas cinasas permiten la activación de auténticas cascadas de cinasas durante la transducción, que refuerzan la señal y facilitan a un tiempo la actividad de más señales reguladoras.

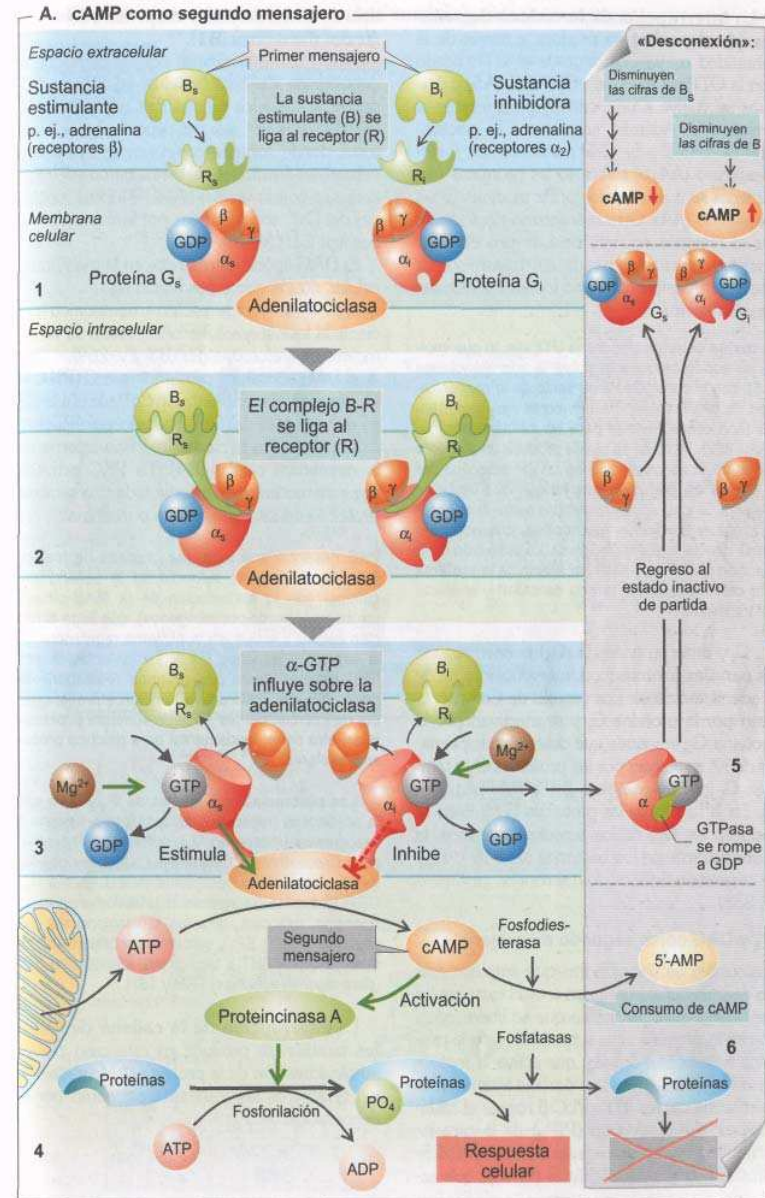


Tabla 11.5 Proteína G y cAMP

La interrupción de la cadena de señales (A, derecha) se produce a través de la subunidad α , ya que degrada el GTP ligado con la GTPasa liberando GDP y P_i (A5) y después se vuelve a unir con $\beta\gamma$ para formar la proteína G. Además, se produce la inactivación del cAMP a 5'-AMP mediante una *fosfodiesterasa* (A4,6) e incluso las proteínas fosforiladas se pueden defosforilar mediante unas /os/a tasas (A4). Otro mecanismo para inactivar el receptor en presencia de una concentración demasiado elevada del transmisor es hacerlo insensible al mismo fosforándolo: *desensibilización*.

La toxina cólera bloquea la GTPasa, lo que impide su acción bloqueante sobre la adenilato ciclasa (A5), con el consiguiente aumento de la concentración de cAMP celular hasta valores muy importantes (con consecuencias para las células intestinales; v. 262). También se puede producir un aumento tóxico de la concentración de cAMP citosólico por la toxina de pertussis (tos ferina), que inhibe la proteína Gi y su acción *inhibidora sobre la adenilato ciclasa*, y también la fosfolipasa, que activa de forma directa la adenilato ciclasa. La inhibición de la reacción $cAMP \rightarrow 5'-AMP$ por efecto de la teofilina o la cafeína prolonga la vida de cAMP y el efecto del transmisor.

G₅, G_i y otras proteínas G (G₀) pueden regular los canales iónicos (con intervención o no de la adenilato ciclasa). Los canales de Ca²⁺ se activan por la proteína G₅ y se inactivan por la proteína G₀, mientras que determinados canales de K⁺ se activan por las proteínas G₀ y también Gi (por su complejo $\beta\gamma$) (p. ej., pág. 83, B). En la familia de las proteínas G también se incluyen los G_{0B} de los sensores olfatorios, la transducina de los bastones (v. 348 y s.) y la α -transducina de los sensores gustativos (v. 338).

IP₃ y DAG como segundo mensajero

Las sustancias transductoras que emplean esta vía de transducción se unen a nivel extracelular con su receptor, de forma que se libere, igual que en la proteína G₅ la subunidad α , de la proteína heterotrímica G_q, que activa la /os/o/i-pasa C- β (PLC- β) de la superficie interna de la membrana celular (B1). PLC- β rompe el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP₂) de la cara interna de la membrana celular en inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG), que ac-

túan de forma paralela y cooperativa como segundos mensajeros (B1).

El IP₃ hidrófilo alcanza por vía citosólica el depósito de Ca²⁺ de la célula (el RE; v. 36), donde se liga a los canales de Ca²⁺ para abrirlos (B2). El Ca²⁺ sale del depósito hacia el citosol, donde controla como tercer mensajero numerosas funciones celulares, como las interacciones con la vía del cAMP. Muchas funciones del Ca²⁺ son mediadas por la *calmodulina* que liga Ca²⁺ (v. 70).

El DAG lipófilo permanece en la membrana celular, donde ejerce dos funciones: * el DAG se degrada a ácido *araquidónico* mediante la fosfolipasa A2 (PLA-2), que a su vez se metaboliza a eicosanoides (B3 y v. 269). » el DAG activa una proteína cinasa C (PKC = C-cinasa), *dependiente de Ca²⁺* (de ahí la C), ya que necesita del Ca²⁺ liberado por IP₃ para su translocación hacia la superficie interna de la membrana celular (B4). La PKC activada por este mecanismo fosforila toda una serie de proteínas en los restos serina o treonina.

PKC desencadena toda una cascada de fosforilaciones (importante refuerzo de la señal), que culmina con la fosforilación de la MAP-cinasa (proteína activada por mitógenos), que llega al núcleo celular y activa allí la proteína reguladora de la expresión genética Elk-1. La fosforilación por PKC también libera otra proteína reguladora de genes NF-KB. PKC activa también el transportador de intercambio Na⁺/H⁺, que aumenta el pH celular, otra señal fundamental para muchos procesos celulares.

Las sustancias activadoras de IP₃ y DAG son

la acetilcolina (receptores M₁ a M₃), la aduina o vasopresina (receptores V₁), adrenalina y noradrenalina (receptores α), bradicinina, CCK, endotelina, gastrina, glutamato (receptores mGLU₁ y mGLU₂), GRP, histamina (receptores H₁), leucotrienos, neu-rotenina, oxitocina, diversas prostaglandinas (receptores FP, TP, EP₁), serotonina o 5-hidroxitriptamina (receptor 5HT₂), taquicina, tromboxano A₂ y (para algunas acciones) TRH y TSH.

La interrupción de la cadena de señales también se produce en este caso por la autoinactivación de la proteína G (degradación del GTP) y de las fosfatases, así como por la degradación de IP₃.

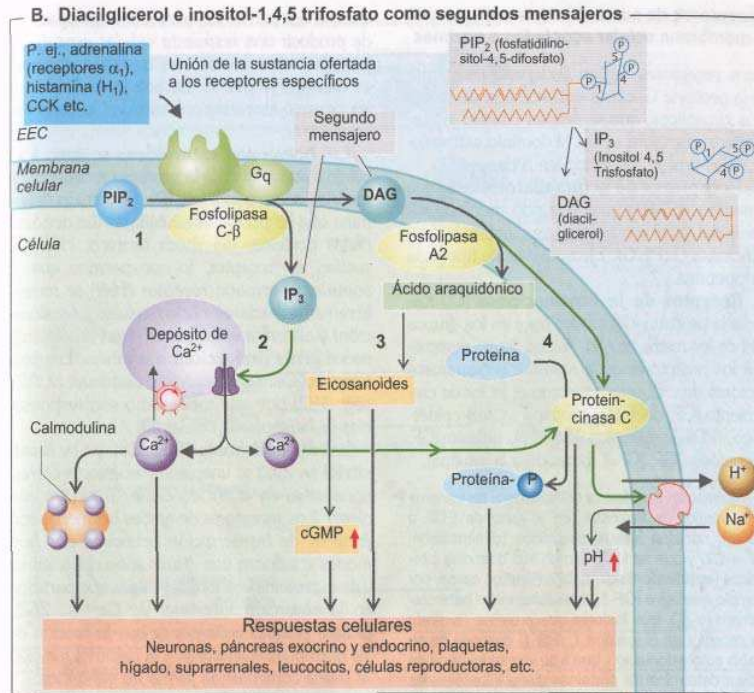
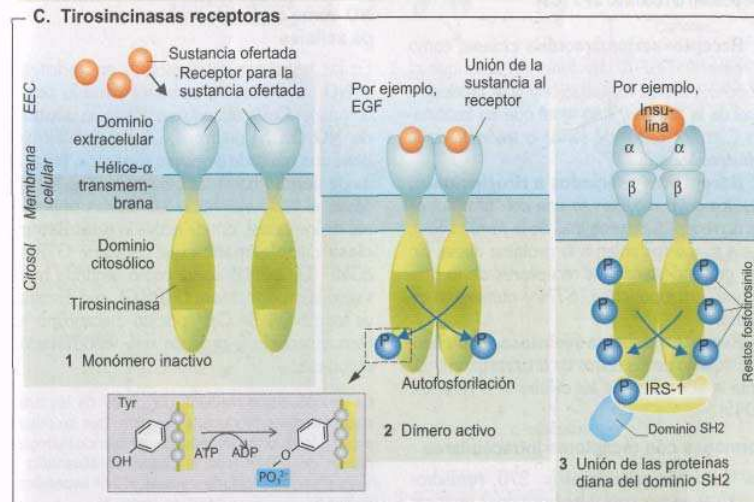


Tabla 11.6 DAG, IP₃, tirosincinasas



P.

Receptores de sustancias transitorias de la membrana celular acoplados a enzimas

Estos receptores actúan (independientemente de la proteína G) como *enzimas* con sus dominios citosólicos, que se activan cuando la sustancia transitoria se liga al dominio extracelular del receptor. Se distinguen 5 clases:

1. Receptores de la guanilato ciclasa, que sintetizan **cGMP** como segundo mensajero a partir del GTP y que, a su vez, activa la proteína **cinasa G (PKG)**. Ejemplo de este tipo es la atriopeptina.

2. Receptor de la tirosinacinas (C), fosforila la proteína (del mismo tipo) en los grupos OH de los restos tirosilo. A este grupo pertenecen los receptores de la insulina y numerosos *factores de crecimiento*, como el factor de crecimiento (GF, del inglés *growing factor*) epidérmico, PDGF, N(ervioso)GF, F(ibroblastos)GF, H(epatocito)GF, IGF-I (parecido a la insulina).

La información que aporta el transmisor se transmite al interior de la célula (en el caso de EGF u PDGF), por dos receptores unidos (dimerización; C1 $\Rightarrow$ C2) y que se fosforilan en sus dominios citosólicos (autofosforilación; C2). En otros casos, por ejemplo *insulina* e *IGF-I*, el receptor es un heterotetrámero ($\alpha_2\beta_2$), que fosforila otra proteína (*sustrato del receptor de la insulina 1; IRS-1*) después de su propia autofosforilación, que a su vez se encarga de activar determinadas proteínas diana intracelulares que poseen un dominio SH2 (C3).

3. Receptor serina/treonina cinasa, como el receptor *TGF- β* , que funciona igual que el grupo 2, pero su fosforilación no se produce a nivel de la tirosina, sino igual que en las cinasas C en los restos de serina o treonina de la proteína diana.

4. Receptores **asociados a tirosincinasas**, aquellos cuyo receptor se une con tirosincinasas no receptoras (proteínas de la *ami/ia Src*), que a su vez fosforilan a la proteína diana. En este grupo destacan los *receptores de la prolactina*, *eritropoyetina*, *STH* y numerosas *citocinas*.

5. Receptor tirosina-fosfatasa, que elimina el fosfato de los restos de tirosina (p. ej., durante la activación de las células T el receptor CD45).

Hormonas con receptores intracelulares

Las hormonas esteroideas (v. 270, recuadros amarillos), el calcitriol y las hormonas tiroideas

comparten con otras hormonas la capacidad de producir una respuesta celular *específica*, i pero la cadena de señales que desencadenan es distinta, ya que su elevada liposo/ubilidad les permite atravesar con facilidad la membrana celular.

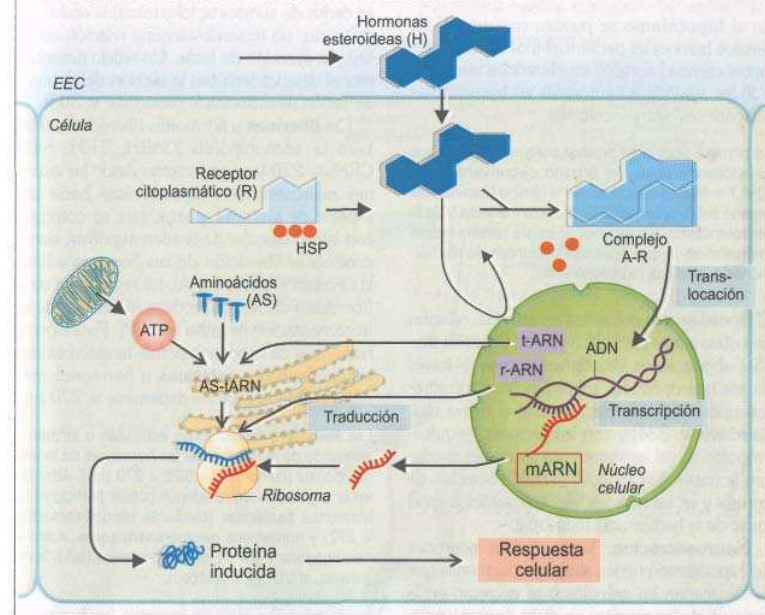
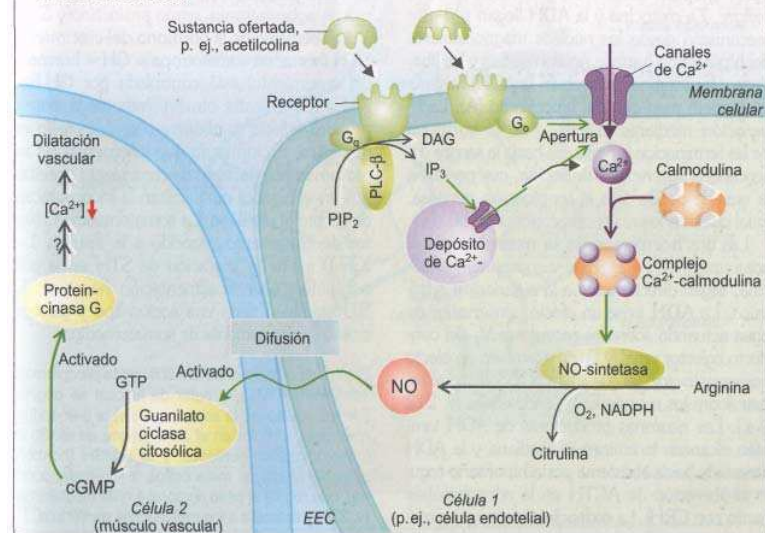
Las **hormonas esteroideas** se unen a su I célula diana a nivel de la *proteína receptora citosólica* correspondiente (D). Esta unión determina que las proteínas inhibidoras (las denominadas proteínas del shock térmico, HSP) se suelten del receptor, lo que permite que el *complejo hormona receptor (H-R)* se mueva libremente hacia el núcleo celular (*translocación*) y allí estimule la transcripción de determinados genes (inducción) o la inhiba. Las proteínas cuya síntesis aumenta o disminuye (v. AIP, pág. 182) por este mecanismo son responsables de la respuesta celular (D).

La triyodotironina (T_3 ; v. 286 y s.) y el calcitriol (v. 292) se unen a los receptores correspondientes en el núcleo celular (*receptor nuclear*). Los receptores de ambas hormonas son *factores de transcripción activados por hormonas* e inducen una disminución del calcitriol y de la proteína ligadora del calcio, que participa en la absorción intestinal de Ca^{2+} (v. 262). Existen pruebas recientes de que la función de las hormonas esteroideas y el calcitriol también se puede controlar de *forma no genómica*.

NO como molécula transitoria de señales

En las neuronas nitrérgicas y en endotelio el **NO** (monóxido de carbono) activado por el complejo Ca^{2+} -calmodulina libera la sintasa de **NO (NOS)** neuronal o endotelial (E). NO tiene una semivida de pocos segundos, pero difunde deprisa hacia las células vecinas (p. ej., desde el endotelio hacia las células musculares de los vasos), donde activa la guanilato ciclasa citoplasmática que convierte GTP en cGMP (E). **cGMP** activa como segundo mensajero la *proteína cinasa G (PKG)*, que disminuye los niveles de Ca^{2+} por un mecanismo no bien entendido y produce una vasodilatación coronaria.

La vasodilatación mediada por cGMP de las arterias peneanas produce la erección, que se puede prolongar de forma terapéutica, inhibiendo la degradación de cGMP (con el citrato de sildenafilo = *Viagra*®) por las fosfodiesterasas cGMP específicas de tipo 5.

D. Mecanismos de acción de las hormonas esteroideas**E. NO como señal**

Sistema hipotálamo-hipofisario

En el hipotálamo se pueden convertir 1) las señales humores periféricas (hormonas circulantes como el cortisol) en eferencias nerviosas y 2) las eferencias neuronales en transmisores endocrinos (*neurosecreción*).

La primera acción es posible porque el hipotálamo se encuentra cerca del **órgano** circunventricular (OVLT = órgano vasculoso de la lámina terminal, del órgano subfornical, de la eminencia mediana y de la neurohipófisis), a cuyo nivel no existe barrera hematoencefálica, lo que posibilita la entrada de las hormonas peptídicas hidrofílicas.

El hipotálamo se encuentra en estrecha relación con otras zonas del SNC (v. 330). Controla muchas regulaciones vegetativas, influye a través de sus neuropéptidos sobre funciones cerebrales superiores y se relaciona con el ritmo *vigilia-sueño* (v. 334) y con los *factores psíquico-emocionales*. Las situaciones de estrés producen (a través de CFIH y ACTH) la liberación de cortisol y en las mujeres también participa en el inicio de la hemorragia menstrual.

Neurosecreción. Determinadas neuronas del hipotálamo pueden sintetizar hormonas que se almacenan en granulos y se excretan en la terminal de las neuritas en dicha forma (transporte axoplásmico; v. 42) y también hacia la sangre. La oxitocina y la ADH llegan por este mecanismo desde los núcleos magnocelulares del hipotálamo hasta la neurohipófisis y las liberinas y las estatinas (y también la ADH) hasta la *eminencia mediana* del hipotálamo (A). La liberación mediante exocitosis de la hormona de las terminaciones nerviosas hacia la sangre desencadena potencia/es *de acción*, que permiten la entrada de Ca^{2+} en la terminación nerviosa, igual que con los neurotransmisores (v. 50 y s.).

Las dos **hormonas** de la neurohipófisis: adiuretina (ADH = arginina-vasopresina) y oxitocina, llegan directamente a la circulación sistémica. La ADH tiene un efecto conservador de agua actuando sobre los receptores V_1 del conducto colector renal (v. 166) y también un efecto *isotónico* rictor, ya que libera la endotelina al actuar sobre los receptores V_1 endoteliales (v. 212 y s.). Las neuronas productoras de ADH también alcanzan la eminencia mediana y la ADH secretada hacia el sistema porta hipofisario regula la liberación de ACTH en la adenohipófisis (junto con CRH). La oxitocina actúa en las mu-

jes estimulando el parto (v. 304; el nombre se deriva de $\alpha\kappa\upsilon\tau\omicron\kappa\omicron\varsigma$ [oky-tokos] = acelerador del parto, no teniendo ninguna relación con el O_2) y la *eyección de leche*. Un reflejo neurohormonal desencadena tras la succión del pezón la secreción de oxitocina (y prolactina; v. 303).

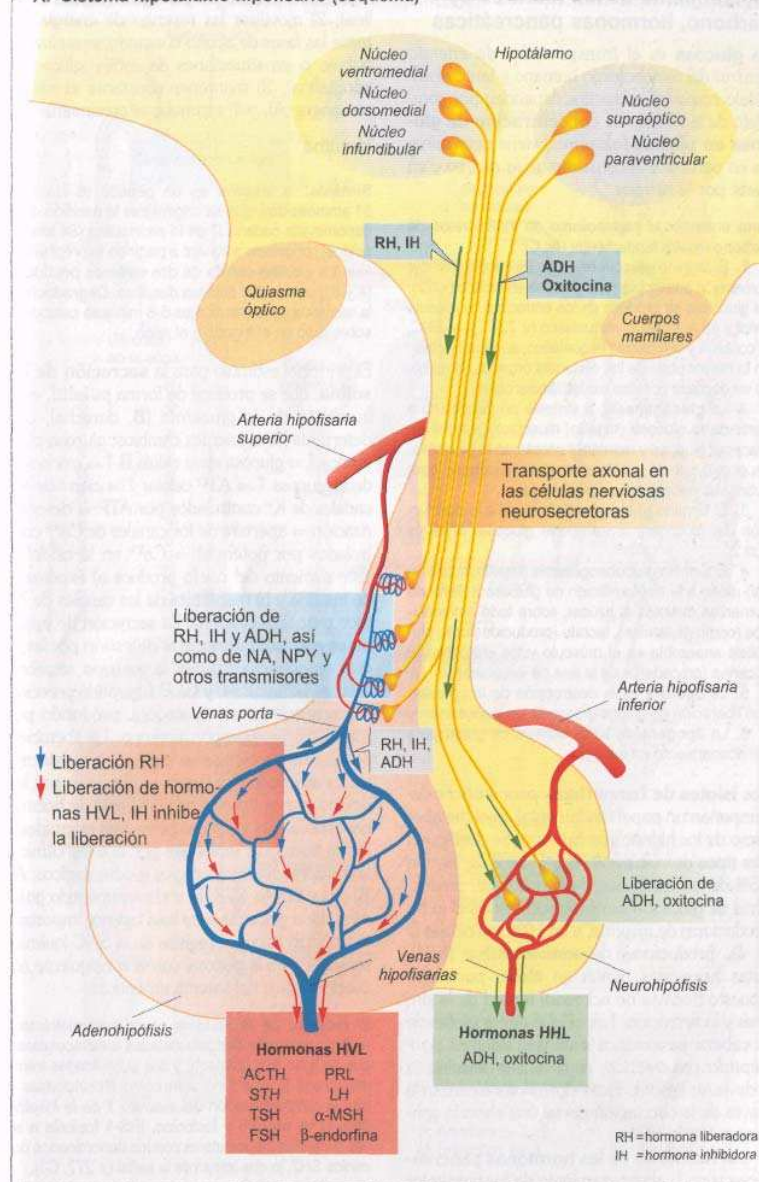
Las liberinas u hormonas liberadoras (**RH**) para la adenohipófisis (GnRH, TRH, SRH, CRH; v. 270 y s.) se secretan desde las neuronas neurosecretoras hipotalámicas hacia una especie de sistema porta, que se comunica con la red vascular de la adenohipófisis, donde controla la liberación de sus hormonas hacia la circulación sistémica (A). La regulación de la liberación de RH se produce mediante una retroalimentación negativa (v. 272). Para algunas hormonas de la adenohipófisis también existen las denominadas estatinas u hormonas inhibidoras IH (SIH, PIH = dopamina; v. 270 y s.).

Las liberinas y las estatinas estimulan o inhiben la secreción de la mayoría de las hormonas de la adenohipófisis (como TRH y SIH; v. 270 y s.). Además, en la regulación de la adenohipófisis participan las hormonas periféricas (mediante retroalimentación; v. 272) y numerosos neurotransmisores, como el neuropéptido Y (NPY), la noradrenalina (NA), la dopamina, el VIP y los opiáceos.

En la adenohipófisis se secretan las hormonas glandotropas ACTH, TSH, FSH y LH y las hormonas aglandotropas, como prolactina y STH. La secreción de la hormona del crecimiento STH (hormona somatotropa = GH = hormona del crecimiento) está controlada por GH-RH, SIH e IGF-I (entre otras) y estimula la síntesis proteica (*efecto anabólico*) y el desarrollo esquelético, acción en la que intervienen las somatomedinas (factores de crecimiento sintetizados en el hígado) que facilitan la incorporación de sulfato al cartilago. La somatomedina C (factor de crecimiento parecido a la insulina I = IGF-I) inhibe la liberación de STH en la adenohipófisis (= retroalimentación negativa). La STH también tiene una acción lipo y glucogenolítica independiente de somatomedina.

El péptido precursor de la ACTH es la *proopiomelanocortina* (POMC), a partir de la cual se originan (dentro o fuera de la adenohipófisis) la β -endorfina, que inhibe el dolor en el SNC y tiene un efecto inmunomodulador periférico, y la α -MSH (hormona estimulante de los melanocitos α = α -melanocortina), que regula el peso corporal a nivel hipotalámico (v. 230) y estimula a los melanocitos periféricos.

A. Sistema hipotálamo-hipofisario (esquema)



Metabolismo de los hidratos de carbono, hormonas pancreáticas

La **glucosa** es el transportador de energía central del metabolismo humano y tanto el encéfalo como los eritrocitos dependen por completo de la misma. La concentración de **glucosa en plasma (glucemia)** viene determinada en parte por el consumo de la misma y en parte por la síntesis.

Para entender el metabolismo de los hidratos de carbono resulta fundamental (A, C):

1. El término **glucólisis** refleja en sentido estricto conversión anaerobia de la glucosa en lactato (v. 72). La glucólisis se produce en los eritrocitos, la médula renal y en el músculo esquelético (v. 72). En el SNC, el corazón y el músculo esquelético, aunque también en la mayor parte de los restantes órganos, la glucosa se degrada por vías oxidativas aerobias.
2. La **glucogénesis**, o síntesis de glucógeno a partir de la glucosa (hígado, músculo), permite almacenar glucosa y mantener constante la glucemia. En el músculo se puede almacenar glucógeno para cubrir sus necesidades energéticas.
3. El término **glucogenólisis** alude a la destrucción del glucógeno para liberar glucosa, al revés que 2.
4. El término **gluconeogénesis** (hígado, suprarrenal) alude a la neoformación de glucosa a partir de nutrientes distintos al azúcar, sobre todo aminoácidos (como glutamina), lactato (producido por la glucólisis anaerobia en el músculo y los eritrocitos) y glicerina (procedente de la lisis de las grasas).
5. La **lipólisis** es la destrucción de las grasas, con liberación de ácidos grasos libres y glicerina.
6. La **lipogénesis** es la síntesis de grasa para almacenamiento en depósito.

Los islotes de Langerhans pancreáticos desempeñan un papel fundamental en el metabolismo de los hidratos de carbono. Se distinguen tres tipos de células: **A**, **B** y **D** (v. 273, B). Un 25% de las células son de tipo **A** (o α), productoras de glucagón; un 60% son células **B** (o β), productoras de **insulina**, y un 10% son células **D** (o δ), productoras de somatostatina (**SIH**). Estas hormonas tienen un efecto paracrino opuesto (todavía no aclarado) a nivel de la síntesis y la secreción. Las células de los islotes de la cabeza pancreática sintetizan además polipéptido **pancreático**, cuya función fisiológica todavía se ignora. Estas hormonas alcanzan a través de la circulación portal una elevada concentración hepática.

Las funciones de las hormonas pancreáticas son: 1) almacenamiento de los nutrientes

ingeridos en forma de glucógeno y grasa (insulina); 2) movilizar las reservas de energía durante las fases de ayuno o cuando se realiza un trabajo o en situaciones de estrés (glucagón, adrenalina); 3) mantener constante el azúcar en sangre (A), y 4) estimular el crecimiento.

Insulina

Síntesis: la insulina es un **péptido** (6 kDa) de 51 aminoácidos, que se origina tras la escisión de la denominada cadena C de la **proinsulina** (84 aminoácidos), originada a su vez a partir de la **preproinsulina**. La insulina consta de dos cadenas peptídicas (A y B), unidas por enlaces disulfuro. **Degradación:** la semivida de la insulina es 5-8 min y se cataboliza sobre todo en el hígado y el riñón.

El principal estímulo para la secreción de insulina, que se produce de forma **pulsátil**, es el aumento de la **glucemia** (B, derecha), que determina los siguientes cambios: glucosa plasmática $T \Rightarrow$ glucosa en la célula $BT \Rightarrow$, oxidación de la glucosa $T \Rightarrow$ ATP celular $T \Rightarrow$ cierre de los canales de K^+ controlados por ATP $\Rightarrow$ despolarización $\Rightarrow$ apertura de los canales de Ca^{2+} controlados por potencial $\Rightarrow$ Ca^{2+} en la célula T. Este aumento del calcio produce a) exocitosis de insulina y b) reapertura de los canales de K^+ (por retroalimentación). La secreción de insulina se estimula durante la **digestión** por las fibras colinérgicas vagales, la gostrina, la **secretina**, el **GIP** (v. 234) y **GLP-I** (péptido parecido al glucagón = enteroglucagón), producido por rotura del proglucagón entérico. La liberación de insulina también se ve facilitada por determinados aminoácidos (arginina, leucina), por los ácidos grasos (jfares y por una serie de hormonas hipofisarias y algunas hormonas esteroideas. Dicha liberación se inhibe por la **adrenalina** y la **noradrenalina** (receptores α -adrenérgicos; A, B) y por **SIH** (v. 273, B) y el neuropéptido **galanina**. Una glucemia muy baja (ayuno, importante esfuerzo físico) se registra en el SNC (quimiosensores para la glucosa) con la consiguiente activación refleja del sistema simpático.

El receptor de la insulina es un heterotetrámero (X_2Y_2) y consta de dos subunidades α extracelulares, que se ligan a la hormona, y dos subunidades transmembrana β , que funcionan como **timosininas** y tras la autofosforilación del sustrato **I** de la insulina (**IRS-1**) se asocian y fosforilan. **IRS-1** fosforila a su vez proteínas intracelulares con los denominados dominios **SH2**, lo que transmite la señal (v. 277, C3).

A. Metabolismo de la glucosa (resumen simplificado)

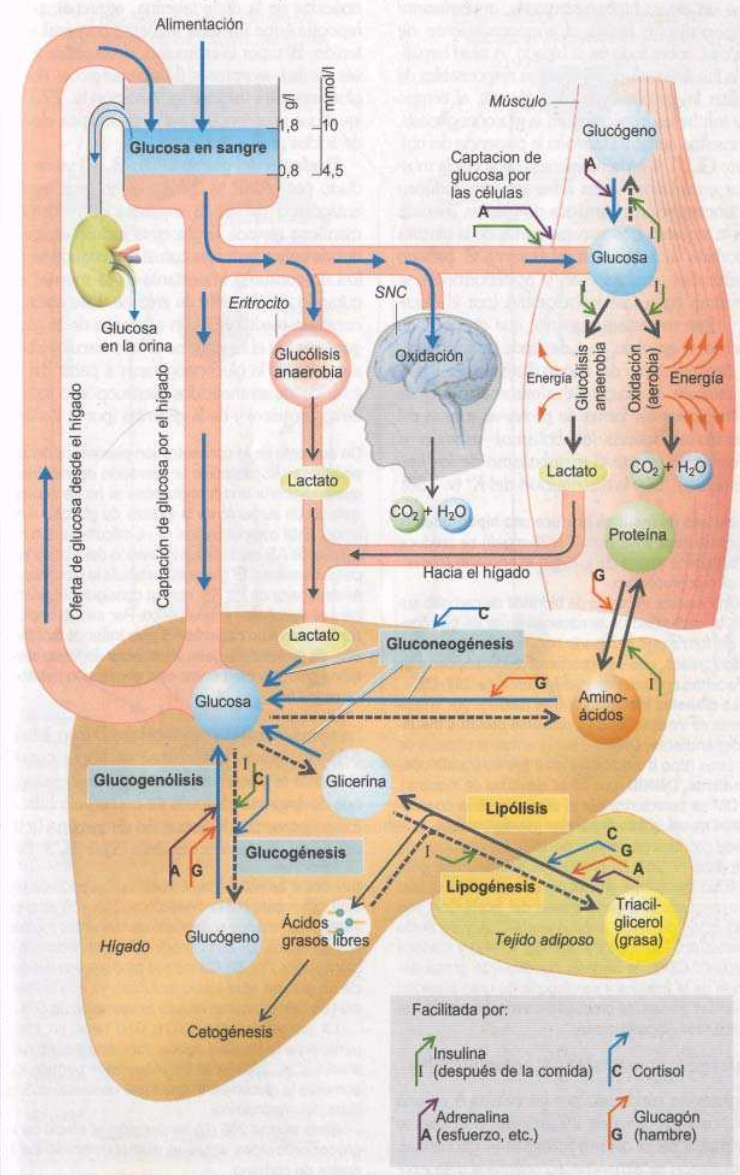


Tabla 11.9 Metabolismo de los hidratos de carbono I

Efectos de la insulina (A, B, C). La insulina tiene un efecto *hipoglucemiante*, *anabolizante* y *lipogénico* y facilita el *a*/macenamiento de *glucosa*, sobre todo en el hígado. A nivel hepático la insulina induce las enzimas responsables de facilitar la glucólisis y la gluconeogénesis, al tiempo que *inhibe* las implicadas en la gluconeogénesis. La insulina aumenta también la presencia del uni-*porte* GLUT-4 en la membrana de la célula muscular esquelética. Todas estas acciones reducen la concentración plasmática de glucosa (elevada tras la ingesta). Dos terceras partes de la glucosa absorbida a nivel intestinal durante el periodo posprandial se almacenan y posteriormente se movilizan en la fase interdigestiva (por el glucagón). Este mecanismo permite que el aporte de glucosa al encéfalo, que depende de la misma, no dependa tanto del aporte dietético. La insulina también se ocupa del almacenamiento de aminoácidos en forma de proteínas a nivel del músculo esquelético (anabolismo), estimula el *crecimiento*, afecta el metabolismo de los *lipi*-*dos* (v. 257, D) y la distribución del K^+ (v. 180).

Un *exceso* de *insulina* produce una hipoglucemia y cuando llega a <2 mmol/l (<35 mg/dl) se produce un deficiente aporte de energía al encéfalo (*coma*): *shock hipoglucémico*.

Una ingesta excesiva de hidratos de carbono supera la capacidad de almacenamiento de glucógeno, de forma que el hígado convierte la glucosa en ácidos grasos, que se exportan al tejido adiposo y se almacenan en forma de *triacilglicerina* (v. 257, D).

La *diabetes mellitus* (DM) se produce por la deficiencia de insulina (*tipo I* o *diabetes mellitus insulino*-*dependiente*, DMID) o por una menor eficacia de la misma (*tipo II* o *diabetes mellitus no insulino*-*dependiente*, DMNID, con cifras elevadas de insulina). La DM se caracteriza por el aumento de la concentración de glucosa en sangre (*hiperglucemia*), que puede producir *glucosuria* (v. 158). La inhibición de la lipólisis (v. 257, D) produce la liberación de gran cantidad de *ácidos grasos*, que se pueden utilizar para producir energía a través del acetyl-CoA con producción de ácido acético acetyl-CoA y de ácido β -oxibutírico (*acidosis metabólica*; v. 142) y acetona (*cetosis*). Como la síntesis hepática de grasa depende de la insulina y se dispone de gran cantidad de ácidos grasos, se produce un almacenamiento de triglicéridos (*hígado graso*).

Glucagón, somatostatina, somatotropina

El glucagón producido por las células A es una hormona peptídica de 29 aminoácidos, que se sintetiza a partir del progucagón (= glicentina). El glucagón se almacena en granulos y se *exo*-

citán. La secreción se *estimula* por los ami-*no*ácidos de la dieta (alanina, arginina), por la riipogucemia (ayunas, esfuerzo corporal mantenido; B) y por la estimulación simpática (a través de los receptores β_2 adrenérgicos; A). La glucosa y SIH inhiben la liberación (v. 273, B), igual que una concentración plasmática elevada de ácidos grasos libres.

El efecto del glucagón (A, B, C) viene mediado por cAMP (v. 274) y es en gran medida antagónico del de la insulina. Esta hormona mantiene elevada la glucemia incluso en periodos de ayuno entre las comidas y cuando se realiza un consumo importante de la misma, asegurando así el aporte de energía. Este efecto se consigue mediante a) un aumento de la gluconeólisis (en el hígado, no en el músculo) y b) un aumento de la gluconeogénesis a partir del lactato, de los aminoácidos (destrucción o catabolismo proteico) y de la glicerina (por la lipólisis).

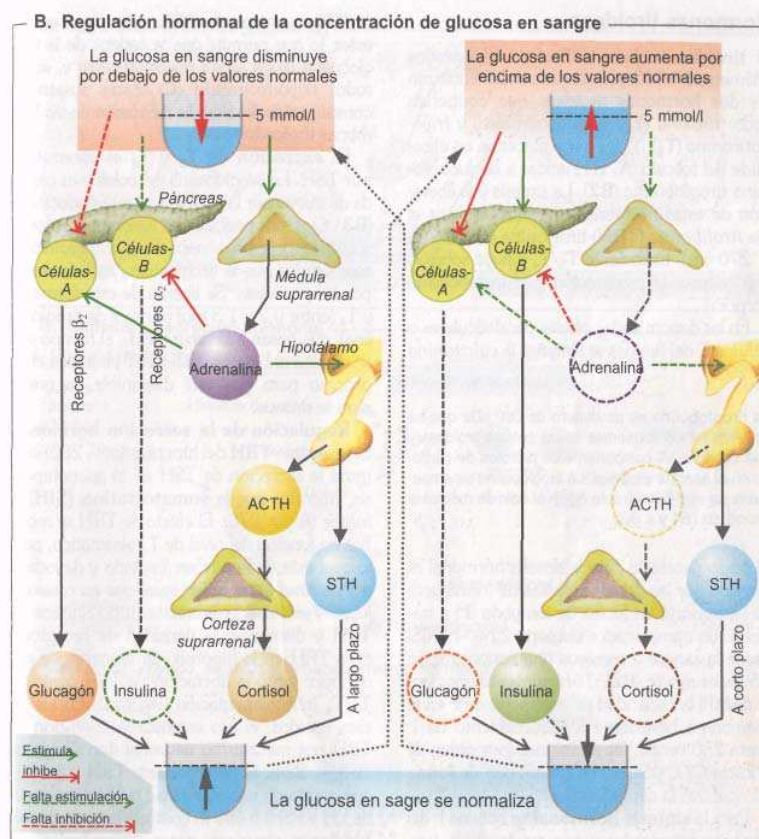
Un aumento de la concentración plasmática de *ami*-*no*ácidos (AS) estimula la liberación de insulina, lo que provocaría una *hipoglucemia* si no se acompañara de un aumento de la ingesta de glucosa simultáneo. Esta compensación se ve dificultada aún más porque los AS estimulan la liberación del glucagón hiperglucemiante. El glucagón estimula la gluconeogénesis a partir de los AS, con su consiguiente pérdida para el *metabolismo energético*. Por eso, cuando se administran a un paciente AS para tratar de facilitar la síntesis proteica, se debe administrar de *forma simultánea glucosa*, para evitar esta conversión metabólica de los AS.

La somatostatina de las células D (con 14 AS: SIH-14) (como la insulina) se libera cuando aumenta la glucemia y la concentración sanguínea de arginina (después de comer) e inhibe de forma paracrina la liberación de insulina (a través de un receptor acoplado a G_i) (v. 273, B)

SIH inhibe de esta forma no sólo la liberación de gas-trina estimulada por la digestión (v. 243, 63), sino que también interrumpe el depósito de nutrientes mediado por la insulina. La SIH también inhibe la secreción de glucagón (v. 273, B). Cuando se produce una deficiencia de glucosa este efecto se inhibe, ya que la liberación de catecolaminas *reduce* la liberación de SIH.

La *somatotropina* (STH, GH) tiene un efecto parecido a la insulina agudo, mediado por somatomedinas (v. 280). A largo plazo STH permite que aumente la glucemia, lo que tiene un efecto estimulante del crecimiento.

En la página 296 (C) se describe el efecto de los glucocorticoides sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.



C. Efectos de las hormonas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y las grasas

	Hormona	Insulina	Glucagón	Adrenalina	Cortisol
Función	Saciado	Tampón	Hambriento	Alarma, trabajo	Preparación
Glucosa					
Captación celular	+	Músculo, tejido adiposo	-	+	Músculo, tejido adiposo
Glucólisis	+		-	+	-
Gluconeogénesis (hígado)	-		+	+	+
Glucógeno					
Síntesis	Hígado, músculo	Hígado	Hígado, músculo	Hígado	Hígado
Degradación					
Grasa					
Síntesis	Hígado, tejido adiposo	Tejido adiposo	Tejido adiposo	Tejido adiposo	Tejido adiposo
Degradación					

Hormonas tiroideas

El tiroides contiene *foliculos* redondeados (diámetro 50-500 μm), cuyas células sintetizan las dos hormonas tiroideas que contienen yodo: *tiroxina* (T_4 , tetrayodotironina) y *triiodotironina* (T_3). T_3 y T_4 se almacenan en el coloide del folículo (A, B1) unidas a la glucoproteína tiroglobulina (B2). La síntesis y la liberación de estas hormonas es controlada por el eje *tiroliberina* (TRH)-tirotropina (TSH) (A y v. 270 y s.). El cociente T_3/T_4 influye sobre el crecimiento, la maduración y el metabolismo corporal.

En las denominadas células parafooliculares o *células C* del tiroides se sintetiza la *ca/citonina* (v. 292).

La tiroglobulina es un dímero de 660 kDa que se sintetiza en los ribosomas de las células tiroideas y que contiene su componente de hidratos de carbono en el aparato de Golgi. La tiroglobulina se empaqueta en vesículas y sale hacia el coloide mediante *exocitosis* (B1 y v. 30).

El yodo necesario para la síntesis hormonal es captado por las células tiroideas de forma activa-secundaria en forma de ion yodo (I^-) a través de un transportador simporte $2Na^+-I^-$ (NIS) desde la sangre y consigue una concentración 25 veces mayor (B2). TSH *aumenta* (mediante cAMP) la capacidad de transporte de I^- en la membrana basolateral (enriquecimiento de I^- hasta 250 veces). Otros aniones (por orden de eficacia ClO_4^- , SCN^- , NO_2^-) *inhiben* de forma competitiva la captación del I^- .

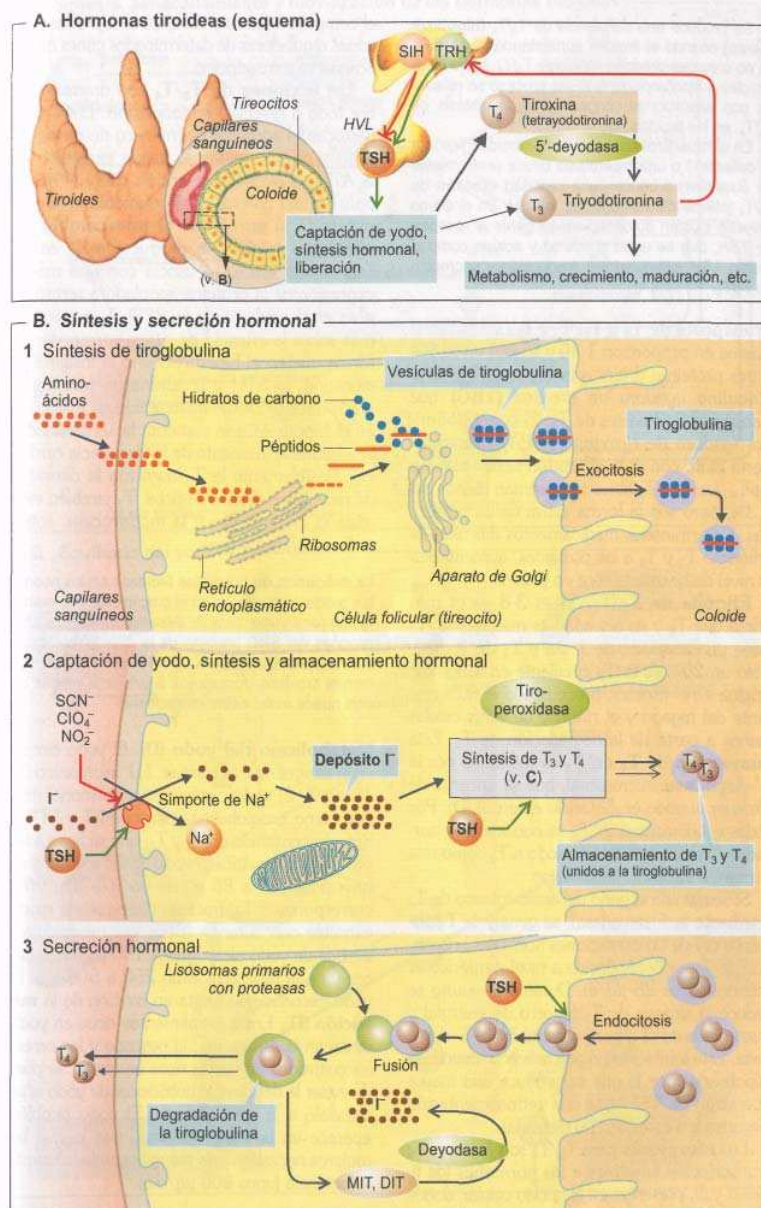
Para la síntesis hormonal se obtiene I^- del depósito intracelular y con ayuda de la *i/ro-peroxidasa* (TPO) de las microvellosidades de la membrana celular próxima al coloide se oxida a I^0 elemental (I_2 o a ion yoduro I^- ?), que reacciona con ayuda de la misma enzima con 20 de los 144 restos tirosilo de la tiroglobulina (C). En esta reacción el anillo fenol de los restos tirosilo se yoda en la posición 3 o 5, de forma que la cadena proteica sólo contiene restos *di-yodotirosilo* (DIT) o *monoyodotirosilo* (MIT). Estos pasos de la síntesis son estimulados por la TSH (a través de IP_3), mientras que el tiouracilo, el tiocianato, el glutatión y otras sustancias reductoras los *inhiben*. La estructura de la tiroglobulina permite que los restos tirosilo todavía presentes en el coloide reaccionen entre ellos, de forma que el anillo fenol de DIT

(o MIT) se una a otro DIT mediante un enlace éster, lo que permite que la cadena de la tiroglobulina tenga ahora restos de tetra y, sobre todo, triiodotironina (C). Estas sustancias constituyen la **forma de depósito de las hormonas tiroideas** T_3 y T_4 .

La excreción de T_3 y T_4 es *estimulada por TSH*. La tiroglobulina del coloide es captada de nuevo por la célula mediante endocitosis (B3, C). Estas vesículas se fusionan con los lisosomas primarios para formar *fagolisosomas*, en los que la tiroglobulina es hidrolizada por las proteasas. Se liberan de esta forma T_3 y T_4 (entre 0,2 y 1-3 mol por mol de tiroglobulina), que pasan a la sangre (B3), al tiempo que se elimina el I^- de los MIT y DIT liberados en el proceso para que esté disponible de nuevo para la síntesis.

Regulación de la secreción hormonal. El tripéptido TRH del hipotálamo (v. 280) estimula la secreción de TSH en la adenohipófisis, mientras que la somatostatina (SIH) la *inhibe* (A y v. 270). El efecto de TRH se modifica en función del nivel de T_4 plasmático, para lo cual ésta tiene que ser captada y deoyodada a T_3 a nivel intracelular, igual que en otras células. T_3 inhibe la secreción hipotalámica de TRH y disminuye la densidad de receptores para TRH en la hipófisis, de manera que disminuyen tanto la liberación de TSH como de T_3/T_4 (retroalimentación negativa). En los recién nacidos, el frío estimula la liberación de TRH por mecanismo neuronal (termorregulación; v. 224). El heterodímero TSH (26 kDa), que consta de una subunidad α (idéntica que la de LH y FSH) y otra β , controla las *principales funciones tiroideas*, como la captación del yodo y la síntesis y liberación de T_3 y T_4 (A-C), así como la circulación y el desarrollo de la glándula.

El **bocio** es un aumento difuso o localizado de tamaño del tiroides. Las formas difusas de bocio se pueden relacionar con una *deficiencia de yodo* y tienen como consecuencia la falta de T_3/T_4 con aumento de la secreción de TSH. La elevación crónica de los niveles de TSH determina el bocio, ya que aumenta el número de células foliculares (*bocio hiperplásico*), al tiempo que aumenta la síntesis de T_3/T_4 , normalizando su concentración en sangre (*bocio eutiroides*). El bocio puede persistir aunque se elimine la causa del mismo (deficiencia de yodo).



Se produce una deficiencia de T_3/T_4 (hipotiroidismo) cuando el tiroides aumentando de tamaño ya no consigue producir suficiente T_3/T_4 : bocio *hipo-tiroides* o *hipofuncionante*. Este proceso se relaciona con alteraciones congénitas en la síntesis de T_3/T_4 , en las tiroiditis, etc.

En el hipertiroidismo un tumor tiroideo («nódulo caliente») o una hiperplasia difusa (*enfermedad de Basedow*) producen una cantidad excesiva de T_3/T_4 , independientemente de la TSH. En el último proceso existen *autoanticuerpos frente al receptor de TSH*, que se unen al mismo y actúan como si fueran TSH estimulando la producción y secreción de T_3/T_4 .

Transporte de T_3 y T_4 . T_3 y T_4 circulan en el plasma en proporción 1:40 y ligadas en >99% a tres proteínas distintas (sobre todo T_4): 1) la *globulina ligadora de tiroxina* (TBG) que transporta 2/3 partes de T_4 ; 2) la *prealbúmina ligadora de tiroxina* (TBPA) que transporta junto con 3) la *albúmina sérica* el resto de T_4 . La T_3 y T_4 libres representan menos del 0,3%, pero son la forma activa de las hormonas. Determinados medicamentos dificultan la unión de T_3 y T_4 a las proteínas, aumentando el nivel de hormona libre en plasma.

Eficacia de T_3/T_4 . T_3 es 3-8 veces más eficaz que T_4 y su actividad es más rápida (T_3 tiene una semivida de 1 día y T_4 de 7 días). Sólo un 20% de la T_3 circulante en sangre se origina en el tiroides, procediendo el 80% restante del hígado y el riñón y de otras células dianas a partir de la degradación de T_4 . Esta conversión de T_4 en T_3 es catalizada por la 5'-deyodasa microsomal, que se encarga de eliminar el yodo en 5' (anillo externo) (D). Por todas estas razones la T_3 se considera la hormona más eficaz, considerando a T_4 como una forma de depósito plasmático.

Si se elimina el yodo del anillo interno de T_4 (mediante la 5'-deyodasa), se genera la T_3 inversa (rT_3). En condiciones normales la cantidad de T_3 y rT_3 producida a nivel periférico es idéntica (unos 25 $\mu\text{g/d}$). Durante el ayuno se reduce la síntesis de T_3 (ahorro de energía) y aumenta la de rT_3 , porque se inhibe la 5'-deyodasa. Esta inhibición no afecta a la 5'-deyodasa hipofisaria, por lo que se produce una mayor liberación de TSH por una retroalimentación negativa (en este caso no deseada).

Los receptores para T_3/T_4 son *factores de transcripción sensibles a las hormonas* (de tipos α y β), presentes en el núcleo celular, donde

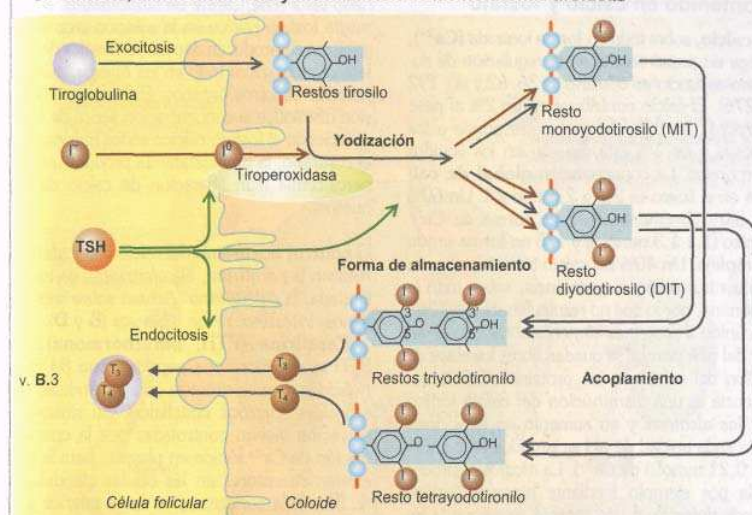
el complejo hormona-receptor se liga a las proteínas reguladoras de determinados genes modificando su transcripción.

Las acciones de T_3/T_4 son diversas, sobre todo a nivel del metabolismo. Entre ellas destacan el aumento del número de mitocondrias y de sus crestas, la mayor expresión de la ATPasa Na^+/K^+ y la acción sobre el metabolismo del colesterol. T_3 aumenta el consumo de O_2 al aumentar el intercambio de energía y también la producción de calor. Este último efecto se asocia con una mayor expresión de la proteína acopladora *termogénina* en la grasa parda (v. 222). T_3 actúa además sobre la *eficacia de otras hormonas*, de forma que en el hipertiroidismo la insulina, el glucagón, la STH y la adrenalina pierden su efecto facilitador del intercambio de energía y en el hipotiroidismo aumenta la sensibilidad a la adrenalina (aumento de la frecuencia cardíaca). Posiblemente la T_3 aumenta la densidad de receptores β -adrenérgicos. T_3 también estimula el *crecimiento* y la maduración, sobre todo encefálica y ósea.

La deficiencia de hormonas tiroideas en los neonatos produce un retraso en el crecimiento y la maduración (*enanismo, falta de desarrollo sexual*) y alteraciones del SNC (*defecto de la inteligencia, crisis convulsivas*): cretinismo. La administración de hormonas tiroideas durante los 6 primeros meses de vida puede evitar estas alteraciones.

Metabolismo del yodo (D). El yodo circula en la sangre de tres formas: 1) I^- inorgánico (2-10 $\mu\text{g/l}$); 2) yodo orgánico no hormonal (trazas) como tiroglobulina yodada, MIT y DIT, y 3) yodo contenido en T_3 y T_4 , que se ligan a las proteínas plasmáticas: «yodo ligado a las proteínas» (PBI) (35 a 80 μg de yodo/l). Un 90% corresponde a T_4 , fracción denominada «yodo extraíble con butanol» (BEI). Las *necesidades diarias* de yodo alcanzan los 150 μg (en la fiebre y en el hipertiroidismo 250 a 500 μg). El yodo excretado se ajusta en función de la nutrición (D). Entre los alimentos ricos en yodo destacan la sal marina, el pescado y los cereales cultivados en suelos ricos en yodo. Se puede evitar la deficiencia nutricional de yodo añadiéndolo a la sal de mesa. El yodo también aparece en la leche materna, por lo que las mujeres necesitan una mayor cantidad durante la lactancia (unos 200 $\mu\text{g/día}$).

C. Síntesis, almacenamiento y movilización de las hormonas tiroideas



D. Equilibrio del yodo

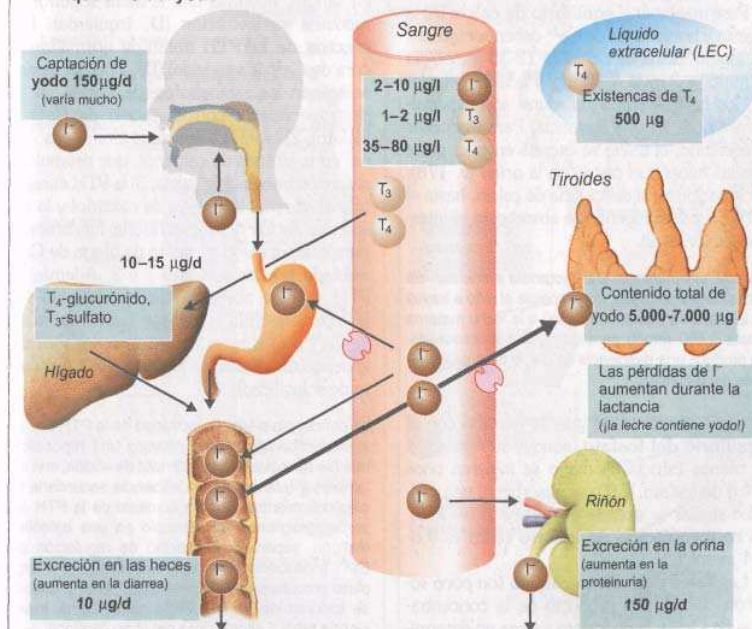


Tabla 11.12 Hormonas tiroideas II

Contenido en calcio y fósforo

El calcio, sobre todo en forma ionizada (Ca^{2+}), juega un papel central en la regulación de numerosas funciones celulares (v. 36, 62 y ss., 192 y 276). El calcio contribuye en un 2% al peso corporal, un 99% del cual corresponde a los huesos y un 1% está disuelto en los líquidos corporales. La concentración **global de calcio** en el suero es 2,1 a 2,6 mmol/l. Un 60% se filtra libremente, 4/5 en forma de Ca^{2+} iónico (1,1-1,3 mmol/l) y 1/5 en forma unida compleja. Un 40% del calcio total del suero se encuentra unido a **proteínas**, sobre todo la albúmina, por lo que no resulta filtrable (v. 178). La unión a proteínas aumenta al hacerlo el valor del pH, porque se quedan libres los sitios de unión del calcio en las proteínas. La consecuencia es una disminución del **calcio iónico en las alcalosis** y un aumento en la acidosis (por cada unidad de pH se produce un cambio de 0,21 mmol/l de Ca^{2+}). La **alcalosis**, producida por ejemplo mediante hiperventilación, puede determinar una retención, igual que la hipocalcemia.

Para mantener el equilibrio de calcio (A) la ingesta y la excreción de Ca^{2+} deben ser iguales. La ingesta diaria de calcio es 12-35 mmol/día (1 mmol = 2 mval = 40 mg) y la leche, el queso, los huevos y el agua «dura» son especialmente ricos en esta sustancia. Para mantener el equilibrio, el calcio se excreta en gran parte con las heces y el resto con la orina (v. 178); en situaciones de deficiencia de calcio, hasta el 90% del calcio ingerido se absorbe en el intestino (A y v. 262).

Durante el **embarazo y la lactancia** aumentan las necesidades de calcio, que necesita el niño a través de la placenta (hasta 625 mmol) o la leche materna (hasta 2.000 mmol) para configurar su esqueleto. Se produce una **deficiencia de calcio** durante y después del embarazo.

El equilibrio del calcio guarda relación con el equilibrio del fósforo, aunque su regulación es menos estricta. A diario se ingieren unos 1,4 g de fósforo, 0,9 g se absorben y una cantidad similar se excreta por vía renal (v. 178). La concentración de fósforo sérica es 0,8-1,4 mmol/l.

Las **sales de fósforo calcico** son poco solubles. Cuando el producto de la concentración de Ca^{2+} y la de fósforo supera un determi-

nado valor (*coeficiente de solubilidad*), se deposita fósforo calcico en la solución y en el organismo se producen depósitos de sales de fósforo calcico, sobre todo en los huesos, aunque también en otros órganos. El fósforo en infusión disminuye la concentración sérica de Ca^{2+} reduciendo el fósforo calcico en los huesos. Por el contrario, la hipofosfatemia produce una hipercalcemia (con liberación de calcio de los huesos).

El control hormonal del calcio y el fósforo lo realizan la **paratirina**, el **calcitriol** y, de forma limitada, la **calcitonina**. Actúan sobre tres órganos: intestino, riñón y huesos (B y D).

Paratirina (PTH, parathormona). La PTH es una hormona peptídica con 84 aminoácidos, que se sintetiza en las glándulas paratiroides (cuerpos epiteliales). Su síntesis y secreción vienen controladas por la concentración de Ca^{2+} iónico en plasma, para la que existen receptores en las células glandulares (v. 36). Si la concentración fuera inferior a la normal (hipocalcemia), aumentaría la PTH en sangre, mientras que si fuera superior se reduciría su excreción (D, izquierda). Los efectos de la PTH tratan de normalizar la cifra de Ca^{2+} (disminuida) (D): 1) en el **hueso** se activan los osteoclastos, de forma que se destruye hueso, con liberación de Ca^{2+} (y fósforo); 2) la PTH estimula el último paso renal en la síntesis de calcitriol, que estimula la absorción intestinal de calcio; 3) la PTH aumenta a nivel renal la síntesis de calcitriol y la absorción de Ca^{2+} , lo que resulta fundamental para compensar el aumento de oferta de Ca^{2+} mediado por las acciones 1 y 2. Además, la PTH inhibe la absorción de fósforo (v. 178) y la hipopotasemia resultante facilita la salida de Ca^{2+} de los huesos al tiempo que dificulta la deposición tisular de fósforo calcico (producto de solubilidad).

La deficiencia o falta de actividad de la PTH (*hipo o pseudohipoparatiroidismo*) provoca una **hipocalcemia** (se desestabiliza el potencial de acción, con ca-j lambres y tetan/a) y una deficiencia secundaria de calcitriol, mientras que un aumento de la PTH (*W-perparatiroidismo*), por ejemplo en una osteólisis maligna, supera la capacidad de regulación del Ca^{2+} , produciendo una hipercalcemia, que a largo plazo provoca calcificaciones (renal, etc.) y, cuando se superan los 3,5 mmol/l de calcio, coma, insuficiencia renal y alteraciones del ritmo cardíaco.

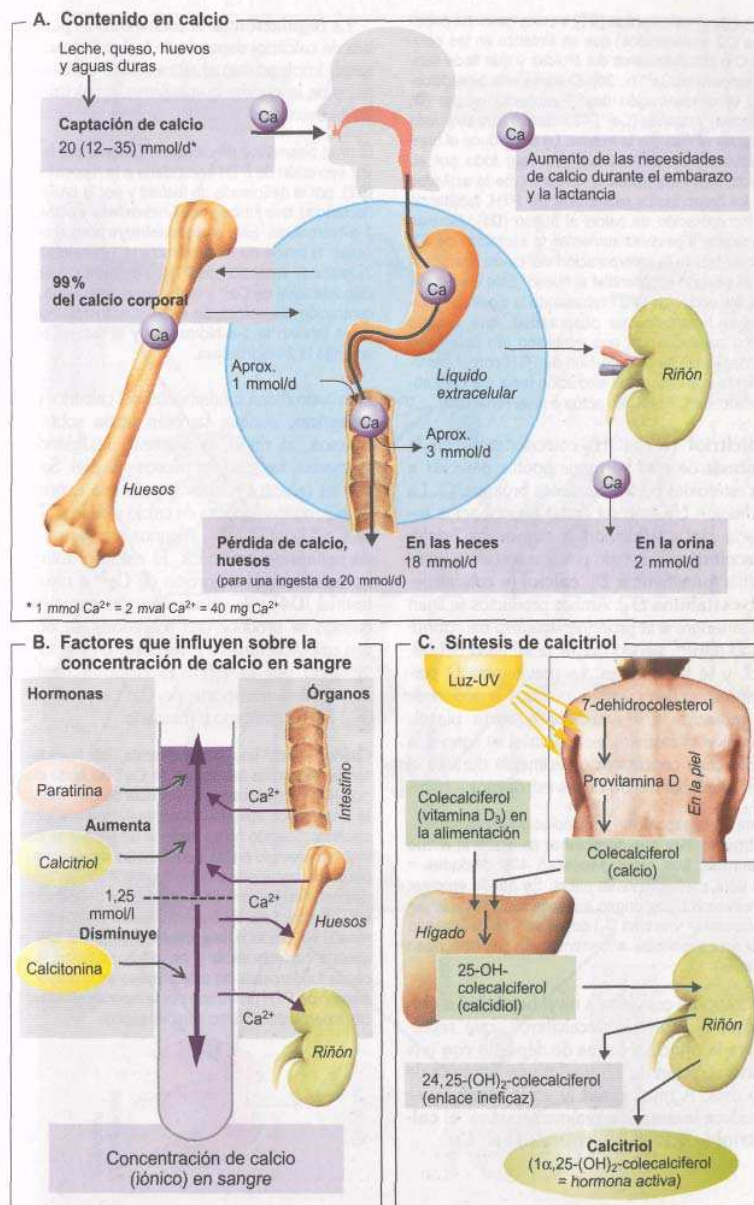


Tabla 11.13 Contenido en calcio y fósforo I

La (tiro)calcitonina (CT) es una hormona peptídica (32 aminoácidos) que se sintetiza en las células C o parafoliculares del *tiroides* y que tiene sensores para el Ca^{2+} (v. 36). Durante una hipercalcemia la concentración de CT aumenta mucho (D, derecha) y cuando $[\text{Ca}^{2+}] < 2 \text{ mmol/l}$ ya no se puede detectar el nivel de la misma. La CT reduce el nivel (aumentado) de calcio sérico sobre todo por su efecto sobre los huesos, donde inhibe la actividad de los osteoclastos estimulada por PTH, facilitando la incorporación de calcio al hueso (D5). Algunas hormonas digestivas aumentan la secreción de CT, lo que facilita la incorporación del calcio absorbido en el periodo posprandial al hueso. Este efecto y la posible acción de la CT retrasando la digestión impiden la hipercalcemia posprandial, que tendría como consecuencia una inhibición (en este caso no deseada) de la secreción de PTH con el consiguiente aumento en la excreción renal del Ca^{2+} absorbido. La CT también actúa a nivel renal (D6).

Calcitriol ($1,25\text{-(OH)}_2\text{-colecalfiferol}$). En la síntesis de esta hormona lipófila parecida a los esteroides participan varios órganos (C). La radiación UV (sol, sol en las alturas) actúa sobre la piel estimulando la síntesis de 7-dehidrocolesterol pasando por una sustancia intermedia (previtamina D), calcio! (= colecalfiferol = vitamina D₃). Ambos productos se ligan en la sangre a la proteína ligadora de vitamina D (DBP), siendo mayor la afinidad del calcitriol y se transportan. La previtamina D permanece un tiempo en la piel iras la acción de la radiación UV (depósito a corto plazo). También el calcidiol y el calcitriol se ligan a la DBP, cuya concentración aumenta durante el embarazo por efecto de los estrógenos.

Cuando la exposición a la radiación UV resulta insuficiente, hay que administrar calcitriol oral como vitamina. Los niños necesitan 400 unidades = 10 μg y los adultos la mitad. Se puede emplear la vitamina D₃ de origen animal y también el *ergo-calciferol* (= vitamina D₂) de origen vegetal (siendo los procesos que a continuación se describen iguales).

El calcio se convierte a nivel hepático a calcidiol (= $25\text{-OH-colecalfiferol}$), que representa la principal forma de depósito con una concentración de $25 \mu\text{g/l}$ y una semivida de 15 días. A nivel renal (y en la placenta) se produce la sustancia realmente activa, el calcitriol (= $1,25\text{-(OH)}_2\text{-colecalfiferol}$; C).

La regulación de la concentración plasmática de calcitriol depende de la 1- α -hidroxilasa renal, implicada en el último paso de la síntesis, y de la enzima que inactiva el calcitriol, la 24- $25\text{-(OH)}_2\text{-colecalfiferol}$ inactiva.

El nivel plasmático de calcitriol aumenta por la mayor secreción de PTH secundaria a la hipocalcemia (D2), por la deficiencia de fósforo y por la prolactina (lactancia), que inhiben la 24-hidroxilasa y activan la 1- α -hidroxilasa. Este nivel disminuye porque el calcitriol: 1) inhibe de forma directa la 1- α -hidroxilasa; 2) inhibe la secreción de PTH, y 3) facilita la absorción intestinal de Ca^{2+} y fósforo aumentando la concentración plasmática de estas sustancias. Ambos iones inhiben la 1- α -hidroxilasa y el fósforo activa además la 24-hidroxilasa.

El órgano diana fundamental del calcitriol es el **I** intestino, aunque también actúa sobre los **huesos**, el riñón, la placenta, las glándulas mamarias, los folículos pilosos y la piel. Se liga con su receptor nuclear e induce la expresión de la proteína ligadora de calcio y de la ATPasa de Ca^{2+} (v. 278, 36). Algunos efectos no son de naturaleza genómica. El calcitriol estimula normalmente la absorción de Ca^{2+} a nivel intestinal (D4) y la mineralización esquelética; cuando se produce una sobredosis, se observan calcificaciones a nivel óseo, un efecto potenciado por la PTH. El calcitriol también aumenta el transporte de Ca^{2+} a nivel renal (v. 178), placentario y mamario.

Cuando existe una hipocalcemia, los huesos se comportan como lampones de Ca^{2+} de corta duración (D), cubriéndose la deficiencia de Ca^{2+} mediante una mayor absorción intestinal mediada por el 1 calcitriol. Cuando no se dispone de suficiente calcitriol, por ejemplo en las deficiencias de vitamina D por un menor aporte o fallos de absorción (alteraciones del metabolismo de la grasa), por deficiencia de luz UV o por falta de 1- α -hidroxilación (insuficiencia renal), se produce una desmineralización del esqueleto (osteomalacia y en niños *raquitismo*). La causa fundamental de este proceso es la mayor secreción de PTH producida por la hipocalcemia crónica (hiperparatiroidismo compensador).

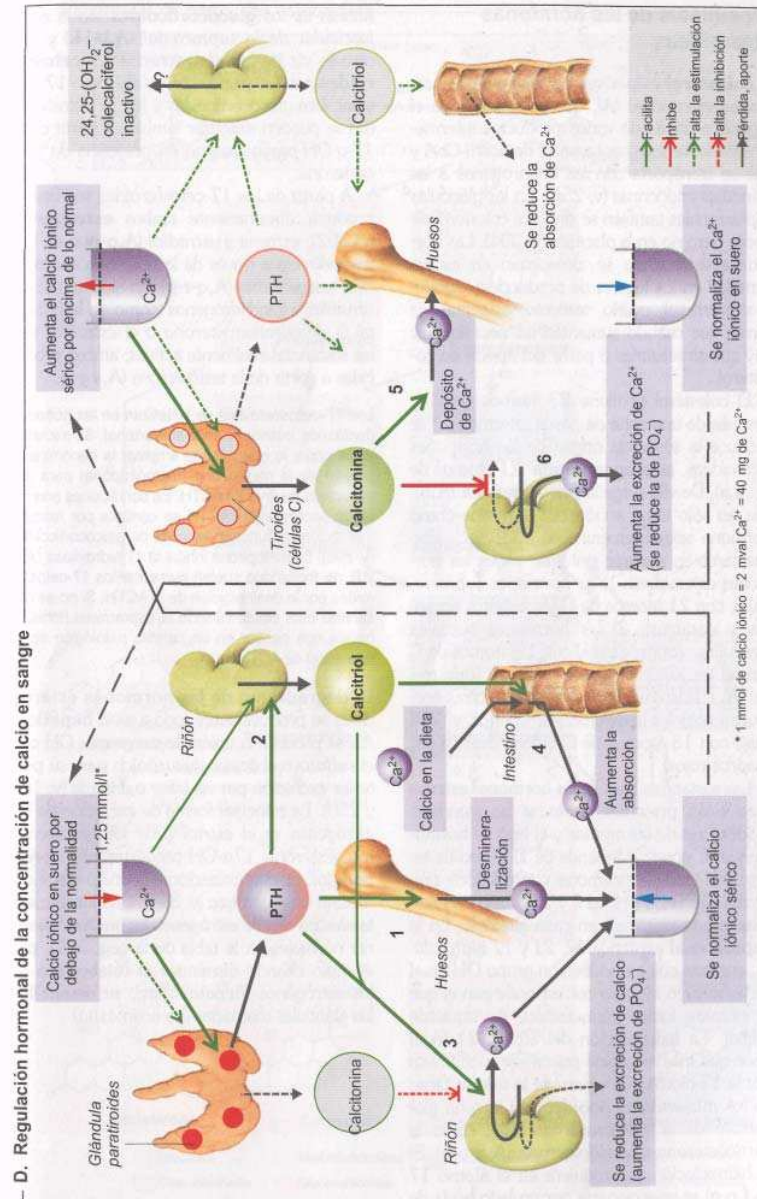


Tabla 11.14 Contenido en calcio y fósforo II

La (tiro)-calcitonina (CT) es una hormona peptídica (32 aminoácidos) que se sintetiza en las células C o parafoliculares del *tiroides* y que tiene sensores para el Ca^{2+} (v. 36). Durante una hipercalcemia la concentración de CT aumenta mucho (D, derecha) y cuando $[\text{Ca}^{2+}] < 2 \text{ mmol/l}$ ya no se puede detectar el nivel de la misma. La CT reduce el nivel (aumentado) de calcio sérico sobre todo por su efecto sobre los huesos, donde inhibe la actividad de los osteoclastos estimulada por PTH, facilitando la incorporación de calcio al hueso (D5). Algunas hormonas digestivas aumentan la secreción de CT, lo que facilita la incorporación del calcio absorbido en el período posprandial al hueso. Este efecto y la posible acción de la CT retrasando la digestión impiden la hipercalcemia posprandial, que tendría como consecuencia una inhibición (en este caso no deseada) de la secreción de PTH con el consiguiente aumento en la excreción renal del Ca^{2+} absorbido. La CT también actúa a nivel renal (D6).

Calcitriol (1,25-(OH)₂-colecalfiferol). En la síntesis de esta hormona lipófila parecida a los esteroides participan varios órganos (C). La radiación UV (sol, sol en las alturas) actúa sobre la piel estimulando la síntesis de 7-dehidrocolesterol pasando por una sustancia intermedia (*previtamina D*), **calcio!** (= colecalfiferol = vitamina D₃). Ambos productos se ligan en la sangre a la proteína ligadora de vitamina D (DBP), siendo mayor la afinidad del calcitriol y se transportan. La previtamina D permanece un tiempo en la piel tras la acción de la radiación UV (depósito a corto plazo). También el calcitriol y el calcitriol se ligan a la DBP, cuya concentración aumenta durante el embarazo por efecto de los estrógenos.

Cuando la exposición a la radiación UV resulta insuficiente, hay que administrar calcitriol oral como vitamina. Los niños necesitan 400 unidades = 10 $\mu\text{g/d}$ y los adultos la mitad. Se puede emplear la vitamina D₃ de origen animal y también el *ergocalciferol* (= vitamina D₂) de origen vegetal (siendo los procesos que a continuación se describen iguales).

El calcio se convierte a nivel hepático a calcitriol (= 25-OH-colecalfiferol), que representa la principal forma de depósito con una concentración de 25 $\mu\text{g/l}$ y una semivida de 15 días. A nivel renal (y en la placenta) se produce la sustancia realmente activa, el calcitriol (= 1,25-(OH)₂-colecalfiferol: C).

La regulación de la concentración plasmática de calcitriol depende de la 1- α -hidroxilasa renal, implicada en el último paso de la síntesis, y de la enzima que inactiva el calcitriol, la 24-hidroxilasa.

El nivel plasmático de calcitriol aumenta por la mayor secreción de PTH secundaria a la hipocalcemia (D2), por la deficiencia de fosfato y por la prolactina (lactancia), que inhiben la 24-hidroxilasa y activan la 1- α -hidroxilasa. Este nivel disminuye porque el calcitriol: 1) inhibe de forma directa la 1- α -hidroxilasa; 2) inhibe la secreción de PTH, y 3) facilita la absorción intestinal de Ca^{2+} y fosfato aumentando la concentración plasmática de estas sustancias. Ambos iones inhiben la 1- α -hidroxilasa y el fosfato activa además la 24-hidroxilasa.

El órgano diana fundamental del calcitriol es el intestino, aunque también actúa sobre los huesos, el riñón, la placenta, las glándulas mamarias, los folículos pilosos y la piel. Se liga con su receptor nuclear e induce la expresión de la proteína ligadora de calcio y de la ATPasa de Ca^{2+} (v. 278, 36). Algunos efectos no son de naturaleza genómica. El calcitriol estimula normalmente la absorción de Ca^{2+} a nivel intestinal (D4) y la mineralización esquelética; cuando se produce una sobredosis, se observan calcificaciones a nivel óseo, un efecto potenciado por la PTH. El calcitriol también aumenta el transporte de Ca^{2+} a nivel renal (v. 178), placentario y mamario.

Cuando existe una hipocalcemia, los huesos se comportan como lampones de Ca^{2+} de corta duración (D), cubriéndose la deficiencia de Ca^{2+} mediante una mayor absorción intestinal mediada por el calcitriol. Cuando no se dispone de suficiente calcitriol, por ejemplo en las deficiencias de vitamina D por un menor aporte o fallos de absorción (alteraciones del metabolismo de la grasa), por deficiencia de luz UV o por falta de 1- α -hidroxilación (insuficiencia renal), se produce una desmineralización del esqueleto (*osteomalacia* y en niños *raquitismo*). La causa fundamental de este proceso es la mayor secreción de PTH producida por la hipocalcemia crónica (*hiperparatiroidismo compensador*).

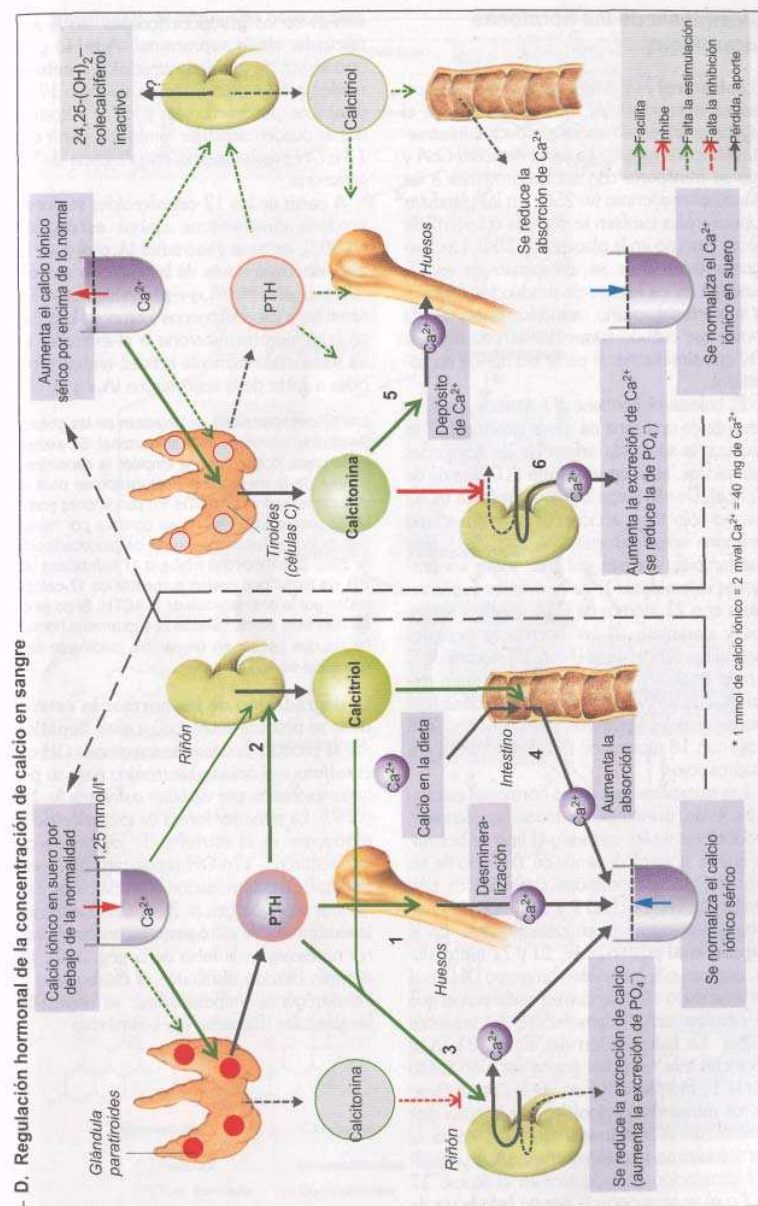


Tabla 11.14 Contenido en calcio y fosfato II

!Corteza suprarrenal: glucocorticoides

La Zona *glomerular* (A1) de la corteza suprarrenal produce los denominados *mineralcorticoides* *aldosterona*, *corticosterona* y *11-desoxicorticosterona* (v. 182 y s., y 294). La zona *fascicular* (A2) elabora principalmente glucocorticoides: *cortisol* (= *hidrocortisona*) y (en menor medida) *cortisona* (v. 294). La zona *reticular* (A3) es la principal fuente de andrógenos de la corteza suprarrenal, entre ellos la *dehidroepiandrosterona*, que se exporta como sustancia base para la síntesis de hormonas sexuales en otros tejidos (v. 304).

Para el **transporte del cortisol** en sangre éste se liga a la *transcortina* (= *globulina ligadora de cortisol* = CBG), una proteína de transporte específica que tiene una gran afinidad de unión. Cuando se modifica la conformación de la CBG, por ejemplo en procesos inflamatorios, se libera el cortisol.

La **regulación de la síntesis y liberación de cortisol** se debe a *CRH* y *ACTH* (A4,5 y v. 270). La ACTH se encarga de mantener la estructura normal de la corteza suprarrenal y de que estén disponibles las sustancias base para sintetizar las hormonas (colesterol a partir de los esteres de colesterol y neosíntesis; progesterona a partir de *17 α -OH-progesterona*; v. 256 y 294). La secreción de ACTH se estimula por *CnH* y *adrenalina* y se somete al control mediante **retroalimentación negativa del cortisol** (en parte mediado por *CRH*-A v. 273, A).

Además existe un ritmo **día-noche** espontáneo de liberación de *CRH* y también de *ACTH* y *cortisol*, de forma que el nivel más alto de cortisol se produce por la mañana (B, valor medio). Las determinaciones seriadas de la concentración hormonal demuestran que la secreción de ACTH y cortisol se ajustan a *episodios* de 2-3 horas (B).

La proteína receptora (v. 278) de los glucocorticoides aparece en casi todos los órganos. Los efectos de estas sustancias fundamentales para la vida son numerosos, afectando las siguientes funciones:

1. **Metabolismo de los hidratos de carbono y los aminoácidos** (v. tabla pág. 283, A, y 285 C): el cortisol aumenta *la glucemia* (en situaciones extremas «diabetes esteroidea»),

para lo cual emplea aminoácidos procedentes del catabolismo proteico. El efecto del cortisol es *catatónico* (catabolismo de sustratos hasta catabolismo tisular), aumentando la excreción de urea.

2. **Circulación y corazón**. Los glucocorticoides *refuerzan la contracción cardíaca* y producen *vasoconstricción* y ambos efectos se relacionan con el *reforzamiento del efecto de las catecolaminas* (v. 194 y 214): *efecto permisivo del cortisol*. El cortisol aumenta además la síntesis de *adrenalina* en la médula J suprarrenal (A6) y de *angiotensina* hepática! (v. 184).

3. Los glucocorticoides tienen además una acción (en dosis altas) *antiinflamatoria* y *analérgica*, al inhibir la síntesis de *linfocinas* y la liberación de *histamina* (v. 100) y *estabilizar* los lisosomas. Por el contrario, la *interleucina 1* y *2* y el *TNF α* aumentan la secreción del *CRH*, lo que eleva los niveles de cortisol en casos de infección grave.

4. **Riñones**. Los glucocorticoides retrasan la *excreción de agua*, manteniendo una *TFG* normal. Reaccionan con los receptores de *aldosterona*, convirtiéndose en las células sensibles a esta sustancia en *cortisona* a través de una *11 β -hidroxiesteroide-U oxidoreductasa*. Las concentraciones normales de *1* cortisol no tienen efecto sobre los receptores de *aldosterona*, pero en dosis altas muestran el mismo efecto que la *aldosterona* (v. 182).

5. A nivel **gástrico** los glucocorticoides debilitan la cubierta mucosa, de forma que dosis altas de esta sustancia o situaciones de estrés intenso aumentan el riesgo de *ulcera gástrica* (v. 242).

6. A nivel **encefálico** el aumento de los glucocorticoides provoca alteraciones en el EEG y a nivel *psíquico* por su acción sobre el *hipotálamo* (A).

El estrés por *esfuerzo físico* o *tensión psíquica* aumenta la secreción de cortisol al facilitar la secreción de *CRH* y aumentar el tono simpático (A). Muchas de las funciones del cortisol se relacionan con esta respuesta frente al estrés (aumento del metabolismo energético, mejora del rendimiento cardíaco, etc.). Las enfermedades físicas (sepsis) o psíquicas (depresión) graves mantienen niveles muy altos de cortisol durante todo el día (hasta 10 veces por encima de lo normal).

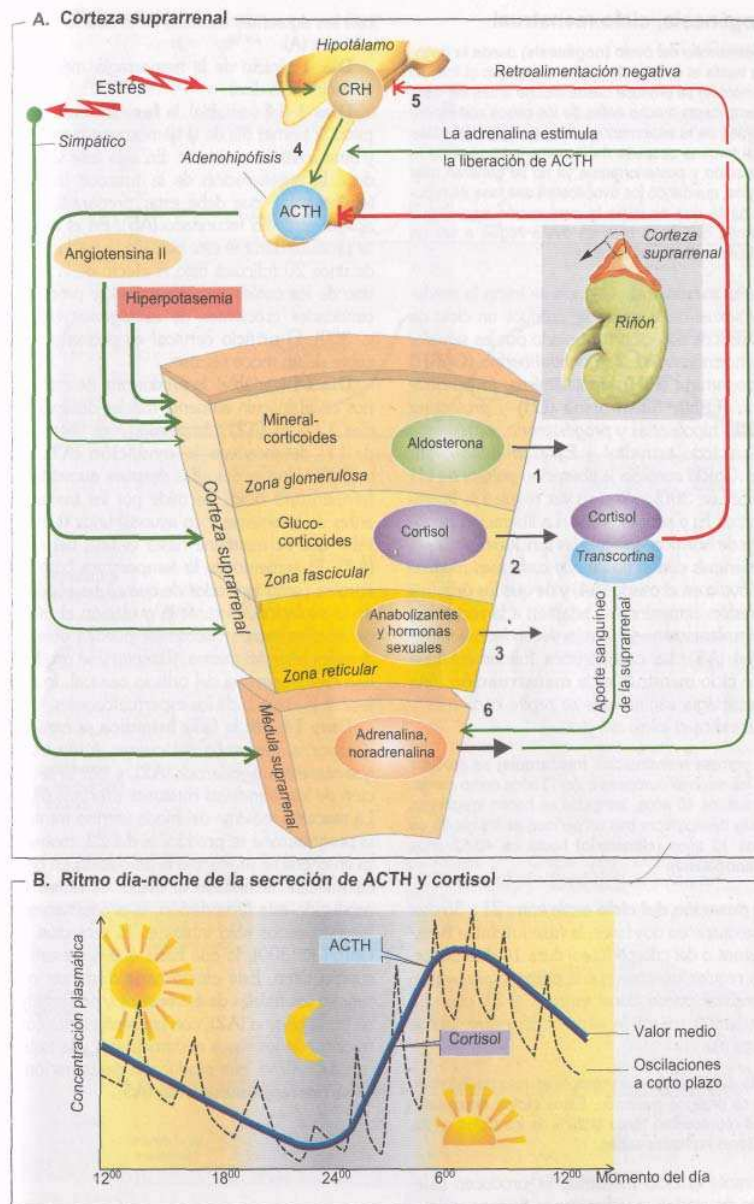


Tabla 11.16 Hormonas de la corteza suprarrenal

Oogénesis, ciclo menstrual

El desarrollo del óvulo (**oogénesis**) desde la oogenia hasta el ovocito de primer orden (en el folículo primordial) se produce desde mucho antes del nacimiento hasta mucho antes de los pasos correspondientes de la espermatogénesis (v. 306). Esta fase fetal termina después de la primera semana de la gestación y posteriormente ya no se generan más óvulos, quedando los ovocitos en una fase de reposo hasta que se inicia la maduración sexual que permite que cada mes un óvulo llegue a ser un folículo de DeGraaf maduro.

Ciclo menstrual. Cuando se inicia la madurez sexual de la mujer se produce un ciclo de 28 días de duración controlado por las siguientes hormonas (A1,2): **gonadolibarina (GnRH)** y dopamina (**PIH**) hipotalámicas, **folículoestimulante (FSH)**, **luteotropina (LH)** y **prolactina (PRL)** hipofisarias y progesterona, estrógenos (sobre todo **estradiol** = E_2) e **inhibitoria ovárica**. GnRH controla la liberación pulsátil de LH y FSH (v. 300), que a su vez regulan la liberación de E_2 y progesterona. La liberación periódica de hormonas regula las funciones sexuales femeninas con el fin de que cada mes madure un óvulo en el ovario (A4) y de que los órganos genitales femeninos se adapten a la recepción e implantación del óvulo fecundado (**anidación**) (A5). La característica fundamental de este ciclo menstrual es la menstruación, una hemorragia vaginal que se repite cada mes y que indica el inicio del ciclo.

La primera menstruación (**menarquía**) se produce en las mujeres europeas a los 13 años como media. Desde los 40 años, los ciclos se hacen irregulares hasta desaparecer tras un periodo de transición de unos 10 años (**climaterio**) hacia los 48-52 años (**menopausia**).

La duración del ciclo oscila entre 21 y 35 días y se divide en dos fases: la **fase luteínica** (= secreta o del cuerpo lúteo) dura 14 días de forma regular, mientras que la primera fase (= proliferativa) puede durar entre 7 y 21 días. La **ovulación** marca la separación entre ambas fases (A).

Si la duración del ciclo cambia en más de 2-3 días, no se produce ovulación. Estos **ciclos anovulatorios** representan hasta el 20% de los ciclos en las mujeres normales sanas.

Durante el ciclo menstrual se producen (además de ciertas modificaciones físicas y psíquicas)

cas) los siguientes cambios en el ovario, útero! y **cervix** (A):

Día 1: inicio de la hemorragia menstrual! (duración 2-6 días).

Días 1-14 (variable): la **fase folicular** empieza al primer día de la hemorragia menstrual! y dura hasta la ovulación. En esta fase se produce la regeneración de la mucosa uterina (endometrio), que debe estar preparada para acoger al óvulo fecundado (AS). En el ovario se produce durante este período la maduración de unos 20 folículos bajo el efecto de la FSH, uno de los cuales será dominante y producirá cantidades crecientes de estrógenos (A_4 y v. 300). El **orificio cervical** es pequeño y se cubre de un moco viscoso.

Día 14 (variable): la producción de estrógenos en el folículo aumenta mucho durante los días 12 y 13 (A2) y la consiguiente liberación de LH desencadena la ovulación (A1,4 y v. 300). Uno o dos días después aumenta la **temperatura basal** (se mide por las mañanas) antes de levantarse y en ayunas) unos $0,5^\circ C$, valor que se mantiene hasta el final del ciclo! (A3). El aumento de la temperatura basal se emplea como indicador de que se ha producido la ovulación. Durante la ovulación el moco cervical es menos viscoso (se pueden obtener grandes hilos del mismo: **filancia**) y se produce una cierta apertura del orificio cervical, lo que facilita la entrada de los espermatozoides.

Días 14-28: la **fase luteínica** se caracteriza por el desarrollo del **cuerpo lúteo** (A4), que secreta progesterona (A2), y por la secreción de las **glándulas mucosas uterinas** (A5). La reacción máxima del moco uterino frente a la progesterona se produce el día 22, momento en el que se produciría la anidación en caso de haberse fecundado el óvulo. Si no se ha producido esta fecundación, la progesterona y los estrógenos sólo inhibirían la secreción de GnRH (v. 300), lo que haría que regresara el cuerpo lúteo. Este efecto haría disminuir con rapidez los niveles de estrógenos y progesterona en el plasma (A2), con la consiguiente contracción de los vasos endometriales y la isquemia del mismo, que produce su descamación y la hemorragia menstrual (A5).

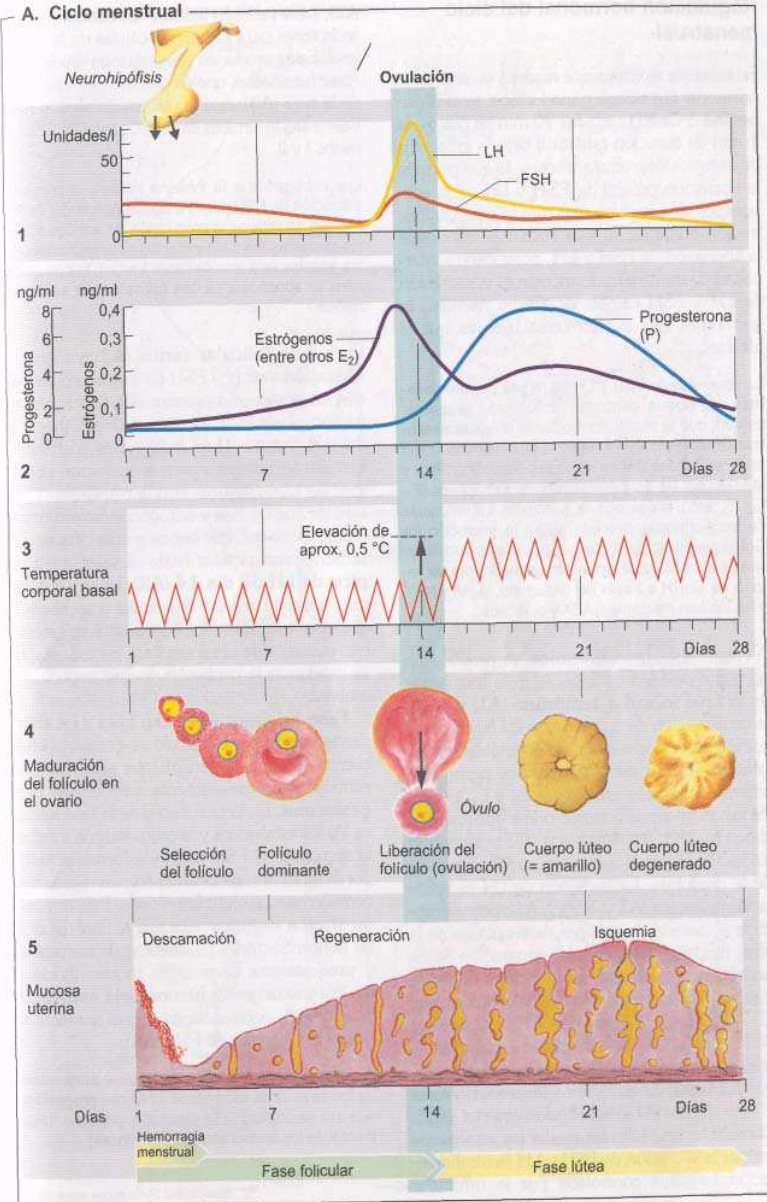


Tabla 11.17 Ciclo menstrual

Regulación hormonal del ciclo menstrual

En la mujer sexualmente madura se secreta la hormona liberadora gonadotropa **gonadolibarina** o **GnRH** cada 60-90 min en pulsos de 1 min de duración (*pulsátil*) bajo la influencia de distintos neurotransmisores, lo que permite la liberación pulsátil de FSH y LH en la adenohipófisis. Un ritmo más rápido o la administración continua de esta sustancia disminuye la liberación de FSH y LH, provocando infertilidad. Durante el ciclo menstrual la secreción de LH y FSH cambia de *forma relativa*, lo que indica que existen otros factores que la afectan.

La liberación de FSH y LH se regula por **mecanismos nerviosos** centrales (influencias psíquicas, estrés), que la modifican mediante diversos **neurotransmisores** del sistema porta hipotalámico, como la *noradrenalina* (NA) y el *neuropeptido* V(NPY), y también por las hormonas ováricas, *estrógenos* (E_1 , E_2 , E_3 , etc.), *progesterona* e *inhibina*. La influencia de las hormonas ováricas sobre la secreción de GnRH es indirecta, ya que afectan a las células nerviosas del SNC, que estimulan las neuronas secretoras de GnRH a través del glutamato, la NA y NPY y las inhiben mediante GABA y opiáceos.

Al final de la **fase luteínica** se produce un aumento de FSH (v. 299, A1), de forma que en la **fase folicular temprana** (A1) permite la proliferación de una serie de 20 folículos del estrato granuloso e induce la aromatasa de las *células granulosa*. Esta enzima permite la síntesis de los dos estrógenos E_2 y E_1 a partir de los andrógenos testosterona y androstenediona (v. 295, A, pasos r y o), que se sintetizan en las células de la teca y son captadas por las de la granulosa. La secreción de LH es relativamente escasa (A1 y v. 299, A1), pero provoca la activación de enzimas de las células de la teca, fundamentales para la preparación de los andrógenos implicados en la síntesis de estrógenos (17 β -hidroxiesteroide-desidrogenasa, C17-C20-liasa). La densidad de los receptores de FSH en el folículo aumenta, de forma que el folículo con mayor sensibilidad a la FSH y mayor contenido de estrógenos se convierte hacia el día 6 en el **folículo dominante** (A2). Durante la fase folicular media los estrógenos limitan la secreción de FSH y LH (retroalimentación negativa controlada por la *inhibina*;

A2), pero también inducen un aumento de los receptores para LH en las células de la granulosa. Estas producen progesterona (inicio de la «fase luteínica»), que es captada por las células de la teca (A3), que la utilizan como sustancia base para la síntesis de andrógenos (v. 295 A, pasos f y l).

Los estrógenos y la inhibina inhiben la creciente secreción de FSH por el folículo dominante, de forma que se reduce la producción de estrógenos en los restantes folículos iniciados. Como consecuencia en ellos se acumulan andrógenos, lo que determina la apoptosis **de los folículos no seleccionados**.

En la **fase folicular tardía** (A3) aumenta la liberación de LH y FSH de forma progresiva, con un incremento pronunciado de su concentración plasmática. El pico de FSH (hacia el día 13) induce: 1) la maduración del óvulo. Los estrógenos aumentan la secreción de LH (por vía hipotalámica), con la consiguiente síntesis de andrógenos y estrógenos (*retroalimentación positiva*), que hacen que la cifra de LH aumente con rapidez hasta el valor máximo: pico de LH del día 14 (A2). Unas 10 horas más tarde se rompe el folículo y se libera el óvulo: ovulación. Si no se produjera este súbito aumento de LH o resultara insuficiente, no se produciría la ovulación, lo que impediría el embarazo.

Fase luteínica (A4): LH, FSH y los estrógenos hacen que el folículo se convierta en el cuerpo lúteo (o amarillo), que sólo produce cantidades progresivamente mayores de progesterona. En la fase inicial de la fase luteínica (A) los estrógenos y la progesterona *inhiben* la secreción de FSH y LH (de forma indirecta por la inhibición de GnRH), con un rápido descenso en sus niveles plasmáticos. Esta *retroalimentación negativa* hace que al final del ciclo las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progesterona disminuyan mucho (hacia el día 26) y se origine la hemorragia menstrual (v. 299 A2), poco antes de la cual aumenta de nuevo la secreción de FSH (A4).

Si durante la primera mitad del ciclo se administrara de forma artificial estrógenos *junto* con progestágenos, no se produciría la ovulación, principio fundamental de los anovulatorios («píldora»).

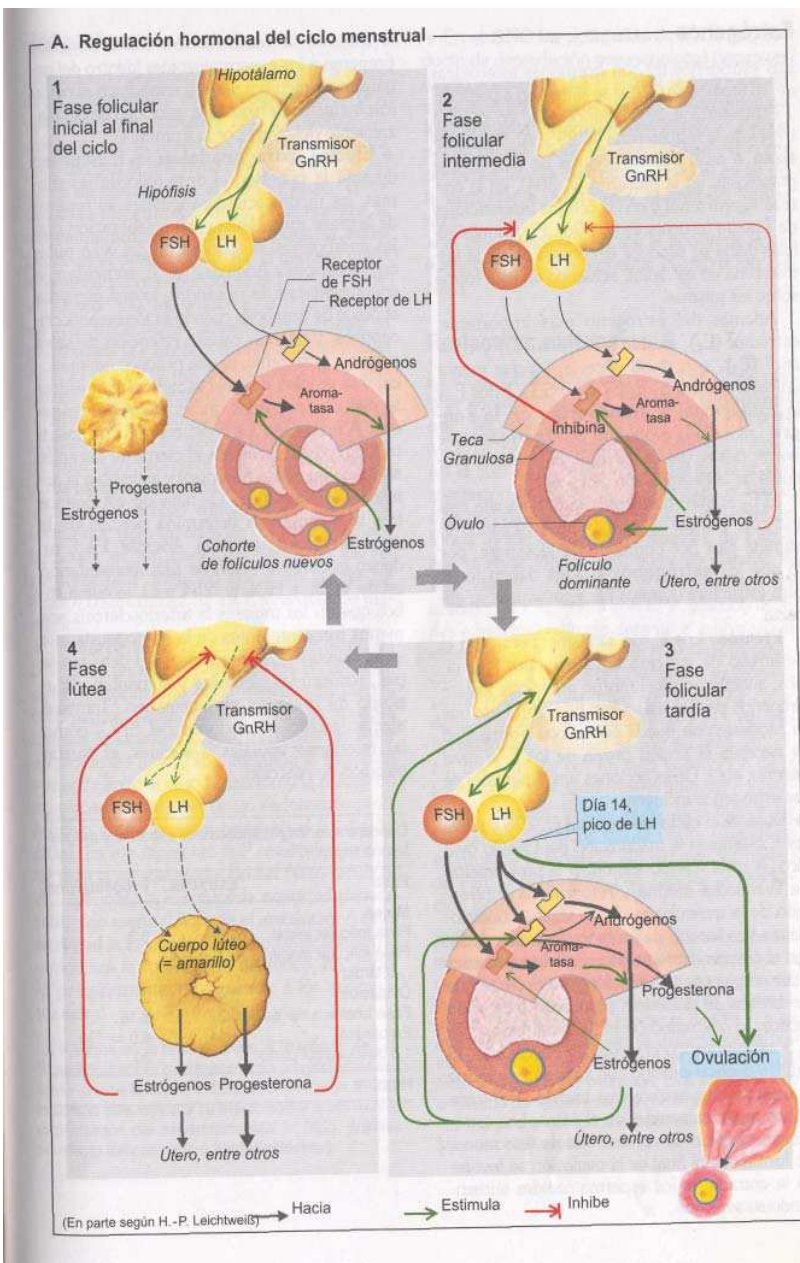


Tabla 11.18 Ciclo menstrual: regulación hormonal

Estrógenos

Los estrógenos (E) son hormonas esteroideas de 18 átomos de C, que se sintetizan a partir del 17-cetosteroides, androstenodiona, en parte a través de la testosterona (v. 295, A). Se sintetizan a nivel *ouárico* (células de la teca y la granulosa), en la *placenta* (v. 304), en la *corteza suprarrenal* y en las *células intersticiales de Leydig* testiculares (v. 306). En algunas células diana se produce la conversión de la testosterona en estradiol. actuando en esta forma sobre las mismas.

Además del estrógeno más importante, *estradiol* (E₂), existen la *estrona* (E₁) y el *estrio* (E₃), con cierta eficacia, aunque menor (eficacia relativa E₂:E₁:E₃ = 10:5:1). Estos E (y la testosterona) se transportan **en la sangre** unidos a la *globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG)*. El principal producto de la degradación de E₂ es E₃.

El E₂ administrado por vía oral resulta casi ineficaz, porque el primer paso hepático lo elimina casi por completo de la sangre, por lo que los estrógenos **orales** deben tener otra estructura química para garantizar su eficacia.

Efectos. *Los E* son fundamentales para el desarrollo de los caracteres genitales femeninos, aunque no en el mismo grado que los andrógenos para el masculino (v. 306). Para que la progesterona pueda actuar con normalidad se necesita la acción previa de los E (a nivel uterino, etc.). Otras acciones fundamentales de los estrógenos incluyen: * Durante el ciclo menstrual (v. 298 y tabla) los E estimulan la maduración del folículo ova-rico. A nivel uterino estimulan la proliferación de la mucosa uterina y refuerzan la contracción de la musculatura. En la vagina condicionan la producción de un moco viscoso y facilitan el desprendimiento de las células epiteliales ricas en glucógeno. El glucógeno permite que los bacilos de Döderlein produzcan más ácido láctico, lo que reduce el pH vaginal hasta 3,5-5,5, disminuyendo el riesgo de infecciones. El orificio cervical externo con su *íapón de moco* constituye una barrera que impide la entrada de los espermatozoides en el útero. Los estrógenos modifican la consistencia de este moco, de forma que al final de la ovulación se favorece la entrada de los espermatozoides aumentando su semivida.

Durante la fecundación los estrógenos preparan a los espermatozoides (dentro del organismo femenino) para su entrada en el óvulo (*capacitación*) y regulan la velocidad de desplazamiento del óvulo por la trompa. » Efectos extragonadales: los E estimulan durante la pubertad el desarrollo de las mamas, las modificaciones vaginales, el reparto de la grasa subcutánea y (en colaboración con los andrógenos) la distribución del vello púbico y corporal. Además, los E aumentan la *coagulabilidad de la sangre*, lo que aumenta el riesgo de trombosis cuando se toman anticonceptivos, y además causan retención de sales y agua a nivel renal, lo que produce edema local y se emplea a nivel cosmético para estirar la piel con pomadas que contienen estrógenos. A nivel óseo los E detienen el crecimiento longitudinal, aceleran el cierre de las epífisis (también en los hombres) y estimulan la actividad osteoblástica. La falta de estrógenos tras la menopausia determina pérdida de la masa ósea (osteoporosis.). Además, los E reducen la concentración de LDL aumentando las de VLDL y HDL (v. 254 y s.), lo que justifica que en las mujeres la arteriosclerosis sea menos frecuente antes de la menopausia que en el hombre. Los E adelgazan y debilitan la piel, reducen las glándulas y aumentan el depósito de grasa en el subcutáneo. También afectan múltiples funciones del SNC, como las relaciones sexuales y sociales, el patrón psíquico de reacción, etc.

Concentraciones plasmáticas de estradiol y progesterona (ng/ml):

Fase	Estradiol	Progesterona
Mujer	0,06 0,1 =>	0,3
Fase folicular inicial	0,4	1
Fase folicular media o tardía	0,4 0,2 7-14	2 8-16 4,0 =>
Ovulación Fase lútea media		130 20
Embarazo 1 d después del parto		
Hombre	0,05	0,3

Progesterona

La hormona gestagénica más eficaz (que man- tiene el embarazo) es la progesterona (P), una hormona esteroidea con 21 átomos de carbono, que se sintetiza a partir del colesterol pasando por la pregnenolona (v. 295). Los lugares de *síntesis* son el cuerpo *lúteo*, el *folículo*, la *placenta* (v. 304) y, en el hombre, la corteza suprarrenal. Esta hormona se transporta en el plasma (igual que el cortisol) unida a la globulina transportadora del cortisol (CBP = transcortina). Igual que E₂, la P se destruye en gran parte tras el primer paso hepático, lo que explica la ineficacia tras su administración oral. El producto del catabolismo de la progesterona es el pregnandiolo.

Efectos. La *función principal* de la P es preparar el tracto genital femenino para la recepción y crecimiento del óvulo fecundado y mantener el **embarazo** (v. tabla). La P antagoniza muchas funciones de los E, de forma que para muchas de sus acciones hace falta una acción previa (aumento de los receptores de P inducido por E en la fase folicular) o simultánea de los E (crecimiento mamario).

4 El útero es el principal órgano diana de la P. Tras un efecto previo de los E, la P estimula el crecimiento de la musculatura uterina (miometrio). actúa también sobre la mucosa uterina (endometrio). que ha proliferado por efecto de los E (v. 298). iniciando la secreción y modificando la vascularización y el contenido en glucógeno: cambio de un endometrio proliferativo a otro secretor (máximo al 22 día del ciclo). En ese momento la P resulta fundamental para la posible anidación del óvulo fecundado. Además, la P reduce la actividad miometrial, algo esencial durante el embarazo. A nivel cervical la P reduce el orificio cervical externo y modifica la consistencia del moco, haciéndolo prácticamente impermeable a los espermatozoides.

La P inhibe en la fase lútea la liberación de LH. Si se administran gestágenos con progesterona durante la fase folicular, esta inhibición impide la ovulación, lo que, unido a su efecto sobre el cervix y la capacitación del espermatozoide (v. 302), justifica su efecto anticonceptivo («mini-píldora»).

» En el SNC las dosis altas de P (de su producto de degradación pregnenolona) tienen un efecto anestésico. La P facilita la aparición de crisis epilépticas, tiene un efecto termogénico (que aumenta la temperatura basal, v. 298) y posiblemente causa las alteraciones del comportamiento y la depresión previa al inicio de la hemorragia menstrual y al final del embarazo.

» A nivel renal la P inhibe la acción de la aldosterona, lo que aumenta la excreción de NaCl.

Prolactina, oxitocina

La secreción de prolactina (PRL) se inhibe por la pro/actostatma (PIH, idéntica a la dopamina) y se estimula por la *tireoliberina* (TRH) (v. 270). La PRL aumenta en hombres y mujeres la liberación de PIH hipotalámica (retroalimentación negativa). E₂ y P inhiben la liberación de PIH (igual que en el caso de GnRH de forma indirecta por un transmisor), de forma que la secreción de PRL aumenta durante la segunda mitad del ciclo y el embarazo. En la mujer, la PRL (junto con E, P, glucocorticoides e insulina) estimula durante el embarazo el desarrollo mamario y la *actogénesis* (producción láctea). Durante la lactancia, la succión del pezón materno (*estímulo succional*) desencadena una intensa secreción de PRL: **reflejo** lactacional. También se secreta más oxitocina, que permite por un lado la eyección de la leche y por otro desencadena intensas contracciones uterinas, lo que facilita la expulsión de los loquios retenidos tras el parto. Cuando se interrumpe la lactancia, disminuyen los niveles de PRL y desaparece con rapidez la producción láctea.

Hiperprolactinemia El estrés y determinados fármacos inhiben la liberación de PIH, aumentando la de PRL. La *hiperprolactinemia* se puede producir por un *hipotiroidismo* (v. 288), ya que los niveles altos de TRH estimulan la liberación de PRL. En las mujeres la hiperprolactinemia determina una producción láctea independiente del embarazo (*ga-lactorrea*) e inhibe la ovulación. Este efecto ha sido empleado por varios pueblos como método anticonceptivo, ya que cuando la madre amamantaba a sus hijos mucho tiempo no era fértil (con frecuencia).

Regulación hormonal del embarazo y el parto

Además de otras funciones (v. 220), la **placenta** cubre las necesidades hormonales durante el embarazo, aunque sobre todo al principio también resultan fundamentales las hormonas del ovario materno (A).

Hormonas placentarias. La placenta produce **HCG** (gonadotropina coriónica humana), **cortico/iberina (CRH)**, **estrógenos (E)**, **progesterona (P)**, **HPL**, **POMC** (v. 280), etc. La más importante es la HCG, que aumenta mucho desde el primer trimestre (período de tres meses siguientes a la última hemorragia menstrual), durante el cual se encuentra controlada por la HPL y CRH maternas, hasta el tercer trimestre (B). Las hormonas placentarias se encuentran tanto en el organismo fetal como en el materno y, dada la estrecha relación entre los organismos fetal y materno y la placenta, se habla de unidad fetoplacentaria (A).

La HCG se encarga de a) estimular la producción de DHEA, DHEA-S y otros esteroides en la corteza suprarrenal del feto; b) impedir el desarrollo del folículo en el ovario materno (como antes LH); y c) mantener la producción de P y E en el cuerpo lúteo (A1). Después de la sexta semana ya no se necesita esta última acción, ya que la placenta sintetiza cantidades suficientes de E y P.

La mayoría de las **pruebas del embarazo** se basan en la **demonstración de HCG en la orina** (6-8 semanas después de la fecundación). Como durante el embarazo se produce un aumento importante de la secreción de P y E (v. tabla en pág. 302), también aumenta la excreción en orina de estas hormonas y sus productos de degradación, **estriol** y **pregnandiol**, cuya determinación también indica gestación.

A diferencia de otros órganos endocrinos, la placenta depende para la producción de hormonas esteroideas P y E del aporte de **las sustancias precursoras necesarias** (colesterol o andrógenos; v. 294) por parte de la corteza suprarrenal fetal o materna (A2) [en el feto este órgano tiene una zona fetal y otra adulta (ZF, ZA) y su tamaño es doble que el del riñón]. La placenta toma el colesterol y la pregnenolona y sintetiza P, que regresa a la corteza suprarrenal fetal, donde se convierte en **dehidroepiandrosterona** (DHEA-S).

roña en la ZF y después en su sulfato (DHEA-S). Ambas sustancias llegan a la placenta, donde se sintetizan E. En el **testículo** del feto varón se convierte la P en **testosterona**.

La concentración de **HPL** (lactógeno placentario humano = **HCS** = somatotropina coriónica humana) aumenta de forma constante durante el embarazo. El HPL estimula, igual que la prolactina (v. 303), el crecimiento mamario y la producción de leche y también, igual que **STH** (v. 280), el crecimiento y desarrollo en general. Parece que una función importante del HPL es **aumentar la glucemia materna**.

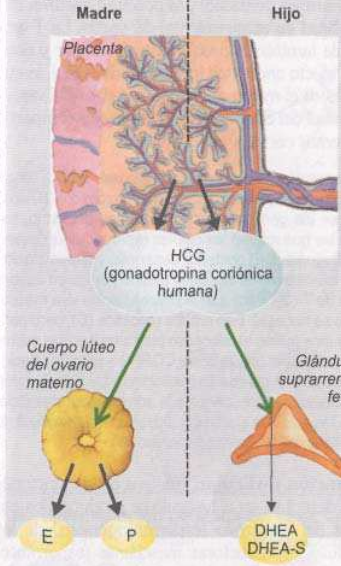
En la regulación hormonal del parto tiene gran importancia la **CRH sintetizada en la placenta**. Su concentración en la sangre materna aumenta de forma exponencial desde la 12 semana de gestación y se sabe que antes de un parto prematuro lo hace con más rapidez y antes de uno postérmino con más lentitud, lo que sugiere que el tempo de producción de CRH placentaria condiciona la duración del embarazo. Esta CRH estimula a) la secreción de **ACTH** en la hipófisis fetal, de forma que la ZA de la suprarrenal fetal sintetiza más **colesterol**, que a su vez estimula la liberación de CRH (retroalimentación positiva) y facilita la maduración pulmonar, y b) en la ZF de la suprarrenal fetal aumenta la producción de DHEA y DHEA-S, a partir de los cuales la placenta sintetiza E.

La concentración de E maternos aumenta de forma empinada al final del embarazo y antagoniza los efectos de la P mantenidos durante el mismo: E induce en la musculatura uterina la presencia de receptores para la **oxitocina** (v. 303), de receptores **adrenérgicos** (v. 84 y s.) y de uniones en hendidura (v. 16 y s.).

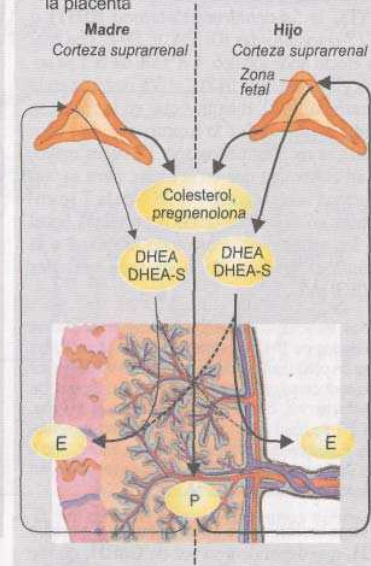
Además se produce la **despolarización de las células uterinas**, aumentando la excitabilidad uterina. Además, estimula (a síntesis de P, que inducen las **colagenasas**, que debilitan el colágeno cervical. Los sensores de distensión uterinos responden al aumento de tamaño y a los movimientos fetales, lo que se transmite por vía nerviosa hacia el hipotálamo, aumentando la **secreción de oxitocina**, con el consiguiente aumento de contracciones uterinas (retroalimentación positiva). Las uniones en hendidura se encargan de «concertar» la excitación espontánea de las células marcapasos aisladas en el fondo, de forma que se pueda distender todo el miometrio (a 2 cm/s) (v. 70).

A. Producción de hormonas en la placenta, la madre y el feto: unidad fetoplacentaria

1 Fase inicial del embarazo: Producción de hormonas proteicas en la placenta



2 Fase tardía del embarazo: Producción de hormonas esteroideas en la placenta



Hormonas esteroideas:

P = progesterona DHEA(-S) = dehidroepiandrosterona (sulfato) E = estrógenos

B. Concentraciones plasmáticas de hormonas durante el embarazo

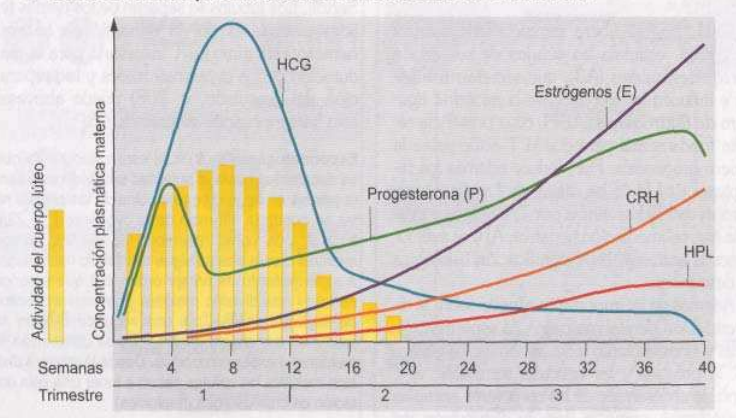


Tabla 11.19 Regulación hormonal del embarazo

Andrógenos, función testicular

Los **andrógenos** (hormonas sexuales masculinas) son hormonas esteroideas con 19 átomos de C. Entre ellos se incluyen la **testosterona (T)**, la **5 α -dehidrotestosterona (DHT)** y los **17-cetosteroides (DHEA, v. 294)**, con menos efecto androgénico. Un 95% de la T se secreta en el **testículo (A2)** y el 5% restante en la **suprarrenal (A1)**, mientras que en la mujer se secreta en el **ovario y la suprarrenal**. Las concentraciones plasmáticas son 15 veces mayores en el hombre que en la mujer, pero se van reduciendo con la edad. Un 98% de la T se encuentra en la sangre unida a proteínas (igual que los esteroides), sobre todo albúmina y la **globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG) (A2)**.

En los testículos también se secretan pequeñas cantidades de DHT y estradiol (E_2). En las células diana se producen grandes cantidades de DHT (por la 5 α -reductasa) y E_2 (por la aromatasa) a partir de la testosterona, que pasan desde ellas al plasma. DHT y T se ligan a los mismos receptores intracelulares. E_2 también es activo en el varón, sobre todo a nivel epifisario, en la preparación del eyaculado, en la hipófisis y en el hipotálamo.

La **regulación de la secreción de T** se debe a **LH**, que depende a su vez de **GnRH**, que se secreta de forma rítmica, igual que en la mujer (ritmo cada 1,5-2 horas). LH estimula la secreción de T en las **células intersticiales de Leydig** testiculares (A2). T y E_2 inhiben la secreción de LH y GnRH (retroalimentación negativa).

FSH, que se libera también bajo control de GnRH, estimula las **células de sostén de Sertoli** testiculares (A3), que secretan **inhibina** e inducen la expresión de la **proteína ligadora de andrógenos (ABP)**, cuya presencia resulta fundamental para que la T actúe sobre la **espermatogénesis**. FSH induce además los receptores de LH en las células de Leydig. La secreción de FSH se inhibe por T, DHT, E_2 e inhibina (retroalimentación negativa; A) y se estimula por la **aciuina**, cuya significación fisiológica se desconoce.

Además de su importante efecto sobre la diferenciación genital masculina, la espermatogénesis y el crecimiento y desarrollo de los genitales, la próstata y las vesículas seminales, la T controla el desarrollo de los **caracteres sexuales secundarios**, como el tipo de distribución del

vello, la estructura corporal, el tamaño de la laringe, la actividad de las glándulas sebáceas (acné), etc. Una secreción adecuada de T resulta fundamental para la **libido** normal, la **potencia generandi** (fertilidad) y la **potencia coeundi** (capacidad de apareamiento) del varón. La T estimula también la producción de **sangre** y tiene un efecto **anabólico** (productor de tejido), lo que justifica el mayor desarrollo muscular del varón. A nivel del SNC también condiciona comportamientos como la agresividad.

Desarrollo y diferenciación sexual. Tras la determinación del sexo genético (**cromosómico**) (B) aparecen las gónadas correspondientes al mismo, hacia las que migran las células reproductoras (**espermatogonias**). El posterior desarrollo y diferenciación de los caracteres sexuales será femenino en ausencia de T (C). Para que la diferenciación sea masculina se necesita T en ambos procesos (C), pero para algunos (como el descenso testicular hacia el escroto) hace falta otro factor (γ CGRP? = péptido relacionado con el gen de la calcitonina). Una producción excesiva de andrógenos o la administración artificial de los mismos (**anabolizantes**!) puede producir la virilización del cuerpo femenino (C).

Función testicular. Además de las funciones ya descritas, en el testículo se producen los pasos del desarrollo (**espermatogénesis**) de las células reproductoras masculinas (**espermatozoides, espermato**), bajo efecto de la T (A3). La espermatogénesis se produce en los **túbulos seminíferos** (longitud conjunta 300 m), cuyo epitelio de revestimiento está constituido por células reproductoras y las células de sostén de Sertoli. Los túbulos se separan de los demás tejidos testiculares por la denominada **barrera hematotesticular**. La T (necesaria para la maduración de los espermatozoides y la preparación del eyaculado, v. 308) puede atravesar esta barrera cuando va unida a ABP.

Espermatogénesis (B). Las espermatogonias que se desarrollan hasta la pubertad se dividen mediante mitosis en un primer paso. Una de las células hijas se queda (a diferencia de la ovogénesis, v. 298) toda la vida como reservorio de células madre, mientras que la otra se sigue dividiendo hasta llegar a **espermatozoides de primer orden**, del que se originan tras una división meiótica dos **espermatozoides de segundo orden**. Tras una segunda división se producen dos **espermátides**, que se diferencian finalmente a espermatozoides. Desde la primera división meiótica las células pasan a tener una sola dotación de cromosomas (haploides).

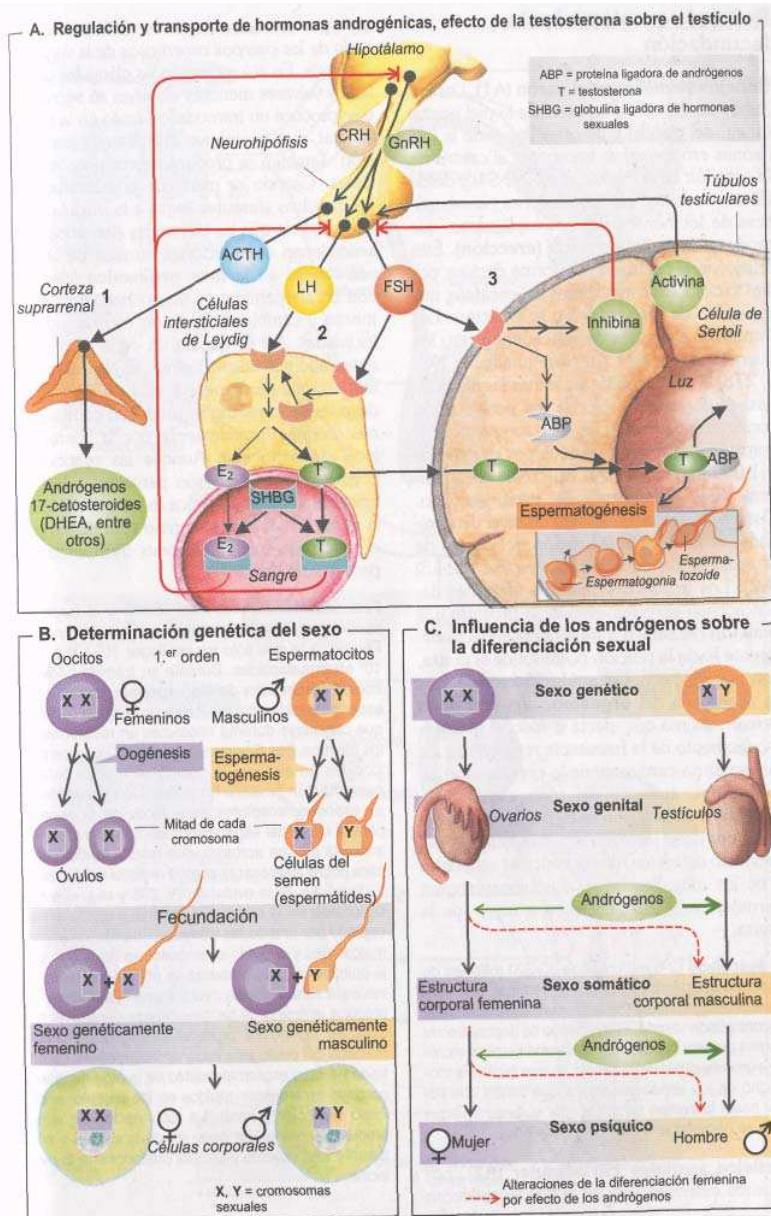


Tabla 11.20 Andrógenos, función testicular

Reflejos sexuales, cópula, fecundación

Reflejos sexuales en el varón (A1). Los impulsos táctiles de los sensores de la piel genital (p. ej., del glande) y de otras zonas de la piel («zonas erógenas») se transmiten al centro de la erección en la médula sacra (S2-S4) y desde allí se transmiten por las neuronas parasimpáticas de los nervios pélvicos esplácnicos, que producen la excitación sexual (erección). Este reflejo viene controlado de forma decisiva por vías excitadoras e inhibitorias del *encéfalo*, que dependen de los sentidos y la situación. Los impulsos eferentes desencadenan en los cuerpos cavernosos del pene (mediante NO; v. 278) la dilatación de las ramas (a. helicinas) de la arteria profunda del pene, con el consiguiente aumento del flujo sanguíneo. Así aumenta la presión en los cuerpos cavernosos (< 1.000 mm Hg), lo que determina el endurecimiento y estiramiento del pene: erección. Cuando la excitación supera un nivel determinado, se produce la actuación del centro de la eyacuación de la médula espinal (L2-L3) (A2). Los impulsos simpáticos eferentes desencadenan el vaciamiento de la próstata y la emisión del semen a través del conducto deferente hacia la porción posterior de la uretra, con la consiguiente eyacuación refleja, que se acompaña del **orgasmo**, una excitación sexual máxima que afecta a todo el organismo (aumento de la frecuencia respiratoria, de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, sudoración, aumento del tono esquelético). Durante la eyacuación se cierra el esfínter vesical interno y las contracciones rítmicas del conducto deferente, de las vesículas seminales y de los músculos bulbo e isquiocavernosos permiten la salida del semen a través de la uretra.

El **eyaculado** (2-6 ml) contiene 35-200 millones de espermatozoides/ml y el *plasma seminal*, que contiene prostaglandinas (de la próstata) que estimulan la contracción uterina. El eyaculado se deposita en la vagina durante la **cópula** y el plasma seminal alcalino aumenta el pH de la misma, lo que facilita la movilidad de los espermatozoides que tienen que llegar hasta la trompa para fecundar el óvulo (aunque sólo se necesita una célula para hacerlo).

Reflejos sexuales en la mujer (A2). Los mismos estímulos que en el varón producen

una /ase de **erección** por un aumento del llenado de los cuerpos cavernosos de la vagina y el clitoris. En ese momento las glándulas de los labios vulvares menores eliminan su secreción y se produce un transudado seroso en la pared vaginal, que contribuye a facilitar la penetración. También se produce erección de los pezones. Cuando se mantiene la estimulación, los impulsos aferentes llegan a la médula lumbar, desde la que las eferencias simpáticas desencadenan contracciones rítmicas de la pared vaginal en la **fase orgásmica** (clímax), con un alargamiento y ensanchamiento de la misma y cambio de posición uterina (menos inclinada). Así se genera un espacio para el eyaculado y al mismo tiempo se abre el cuello uterino, que permanecerá así 1/2 hora. Poco después del orgasmo se producen contracciones uterinas (posiblemente por la liberación local de oxitocina). Aunque las reacciones corporales asociadas son parecidas a las del hombre, la fase orgásmica es muy variable en la mujer. En el caso femenino el orgasmo y la erección no son condiciones indispensables para la **concepción**.

Fecundación. La unión del semen y el óvulo se suele producir en la *ampolla de la trompa de Falopio*, a la que sólo suelen llegar 10^2 - 10^3 a 10^7 - 10^8 espermatozoides. Durante su tránsito hacia la trompa (**ascensión de los espermatozoides**), los espermatozoides deben atravesar el moco cervical, que constituye durante unos días un reservorio de los mismos. Las 5 horas que emplean los espermatozoides en alcanzar la trompa se utilizan para la **capacitación** (v. 302). En la **reacción acrosómica** se exponen receptores específicos de la especie para la unión del espermatozoide con el óvulo y se activa la enzima *acras/na*, que resulta fundamental para poder atravesar la *corona radiada* del óvulo.

Después de la ovulación (v. 298 y ss.), el óvulo se localiza en la cavidad abdominal y desde allí es captado por una de las trompas. Cuando los espermatozoides y el óvulo se encuentran (facilitado por la quimiotaxis), los primeros se unen a los receptores de la zona *pelúcida* ovular y uno la atraviesa; se produce la fusión de las membranas de ambas células. Al tiempo se produce la segunda división meiótica del óvulo y se inicia la **fecundación**. La entrada de más espermatozoides se impide mediante cambios proteolíticos rápidos en los receptores del óvulo (**reacción zonal**). La fecundación se suele producir el primer día después de la cópula y sólo durante las primeras 24 horas posteriores a la ovulación.

A. Vías de los reflejos sexuales

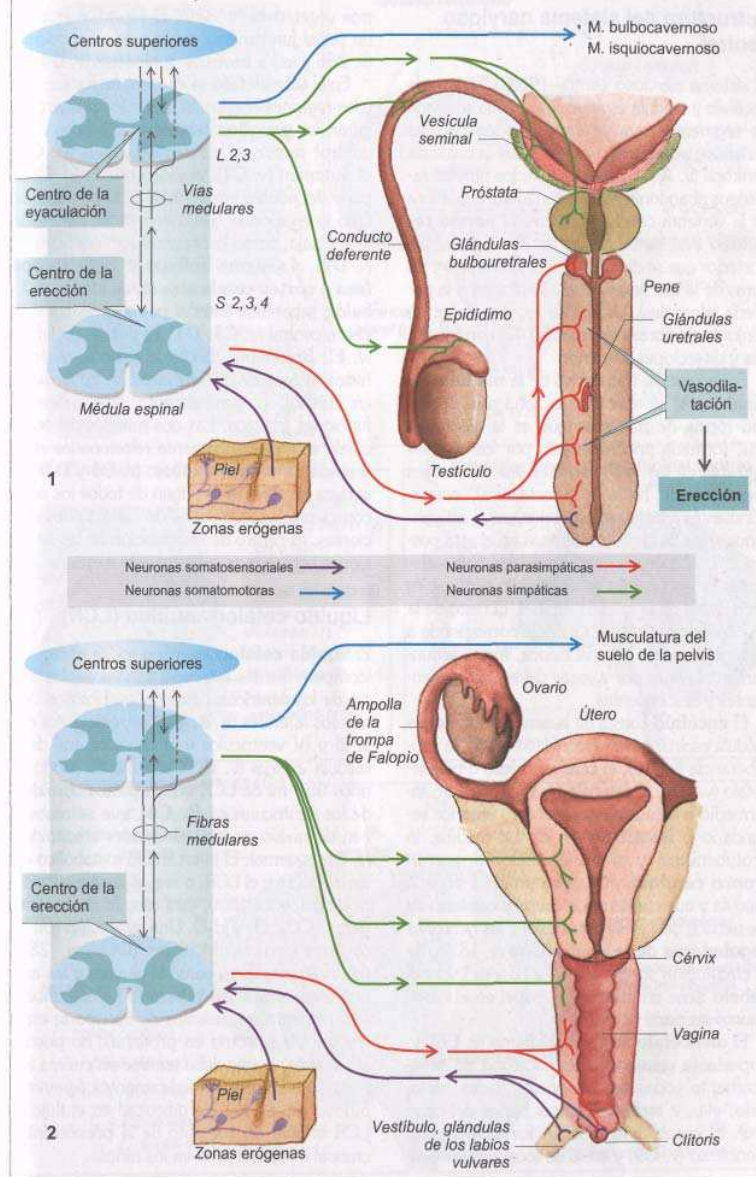


Tabla 11.21 Reflejos sexuales, fecundación

Sistema nervioso central y sentidos

Estructura del sistema nervioso central

El sistema nervioso central (SNC) consta de (v. 266 y ss.) a través de la hipófisis (v. D4). En el telencéfalo se encuentran los **núcleos** segmentos que se corresponden con las y las **regiones corticales**. Entre los primeros fi- vétebras, aunque es más corta que la columna guran los ganglios **básales** implicados en el vertebral (v. A). A pesar de ello, los nervios ra- control motor, el **núcleo caudado** (v. C5), quideos abandonan el canal medular a la altura de el putamen (v. C7), el globo pálido (v. C8) y la vértebra correspondiente. El **nervio** raquídeo parte del **núcleo amigdalino** (v. C10). Este úl- está formado por las fibras de la raíz posterior timo corresponde, junto con otras partes del **que** se dirigen al SNC (aférentes) y las fibras de la telencéfalo, como la circunvolución del cíngulo raíz anterior que se dirigen a la periferia (v. D2), al sistema límbico (v. 330). La cor- (eférentes). Un nervio es, por tanto, un conjunto de teza o córtex **cerebral** se divide en cuatro ló- fibras nerviosas (v. 42) con funciones y direcciones bulos, separados entre sí por cisuras, como la cisura central (v. C3, D1, E) y la cisura lateral

En la sección transversal de la médula espinal (v. E). Brodmann dividió la corteza en áreas (v. A) se aprecia una zona más oscura con forma histológicamente diferenciadas (v. E, números de mariposa que es la sustancia gris, formada en cursiva), y, generalmente, con diferentes principalmente por los cuerpos celulares de las funciones también. Las dos mitades del telen- vias eférentes (que se dirigen esencialmente hacia céfalo están estrechamente relacionadas entre la musculatura), correspondientes a las sí mediante el cuerpo calloso (v. C1 y D3). La motoneuronas, en el asta anterior, y los de las corteza cerebral es el origen de todos los actos interneuronas en el asta posterior. Los cuerpos conscientes y de muchos de los actos incons- celulares de las fibras aférentes se encuentran en cientes, es centro de recopilación de las sensa- el **ganglio espinal**, es decir, fuera de la médula ciones conscientes, asiento de la memoria, etc. espinal. El resto de la sección transversal de la

médula corresponde a la denominada sustancia **Líquido cefalorraquídeo (LCR)** blanca, formada fundamentalmente por axones de las vías ascendentes y descendentes.

El **encéfalo** consta de la prolongación de la (compartimientos externos) y se encuentra den- médula espinal o bulbo raquídeo (v. D7), la pro- tro de los ventrículos cerebrales. Los dos ven- tubercancia (v. D6), el cerebro medio o mesen- trículos laterales (v. B, C2) se relacionan con céfalo (v. D5), el cerebelo (v. E), el cerebro in- el III y IV ventrículos y el canal central de la termidio o diencéfalo y el cerebro anterior se- médula espinal (v. B). Cada día se producen cundario o telencéfalo (v. E). La médula, la unos 650 ml de LCR en los plexos cerioideos protuberancia y el mesencéfalo forman el tronco de los ventrículos (v. B, C4), que se reabsor- **cerebral**, estructura similar a la de la médula y ben de nuevo en las vellosidades aracnoideas que contiene los cuerpos celulares de los nervios del (v. B, esquema). El intercambio metabólico en- cerebro (núcleos) y las neuronas reguiadoras de la tre la sangre y el LCR, o sea, el encéfalo (barrera respiración (v. 132) y de la circulación hematoencefálica, está muy limitado, salvo sanguínea (v. 212 y ss.). El **cerebelo** tiene un para el CO₂, O₂ y H₂O. Una excepción son los importante papel en el movimiento corporal (v. órganos circunventriculares (OCV; v. 280). 326 y ss.).

El diencéfalo tiene en el **tálamo** (v. C6) un noácidos, atraviesan la barrera hematoencefá- importante centro de interconexión de prác- lica mediante mecanismos de transporte espe- cificamente todas las aferencias (tacto, vista, oído, cífcos. Otras, como las proteínas, no pueden etc., e incluso de otras partes del cerebro). El atravesarla, lo que debe tenerse en cuenta a la hipófisis también forma parte del diencéfalo (v. hora de administrar medicamentos («penetra- bilidad del LCR»). La dificultad en el flujo de C9) y en él se localizan los cen-

tros vegetativos (v. 330). El hipotálamo juega un papel fundamental en el sistema endocrino

En el telencéfalo se encuentran los **núcleos** segmentos que se corresponden con las y las **regiones corticales**. Entre los primeros fi- vétebras, aunque es más corta que la columna guran los ganglios **básales** implicados en el vertebral (v. A). A pesar de ello, los nervios ra- control motor, el **núcleo caudado** (v. C5), quideos abandonan el canal medular a la altura de el putamen (v. C7), el globo pálido (v. C8) y la vértebra correspondiente. El **nervio** raquídeo parte del **núcleo amigdalino** (v. C10). Este úl- está formado por las fibras de la raíz posterior timo corresponde, junto con otras partes del **que** se dirigen al SNC (aférentes) y las fibras de la telencéfalo, como la circunvolución del cíngulo raíz anterior que se dirigen a la periferia (v. D2), al sistema límbico (v. 330). La cor- (eférentes). Un nervio es, por tanto, un conjunto de teza o córtex **cerebral** se divide en cuatro ló- fibras nerviosas (v. 42) con funciones y direcciones bulos, separados entre sí por cisuras, como la cisura central (v. C3, D1, E) y la cisura lateral

En la sección transversal de la médula espinal (v. E). Brodmann dividió la corteza en áreas (v. A) se aprecia una zona más oscura con forma histológicamente diferenciadas (v. E, números de mariposa que es la sustancia gris, formada en cursiva), y, generalmente, con diferentes principalmente por los cuerpos celulares de las funciones también. Las dos mitades del telen- vias eférentes (que se dirigen esencialmente hacia céfalo están estrechamente relacionadas entre la musculatura), correspondientes a las sí mediante el cuerpo calloso (v. C1 y D3). La motoneuronas, en el asta anterior, y los de las corteza cerebral es el origen de todos los actos interneuronas en el asta posterior. Los cuerpos conscientes y de muchos de los actos incons- celulares de las fibras aférentes se encuentran en cientes, es centro de recopilación de las sensa- el **ganglio espinal**, es decir, fuera de la médula ciones conscientes, asiento de la memoria, etc. espinal. El resto de la sección transversal de la

médula corresponde a la denominada sustancia **Líquido cefalorraquídeo (LCR)** blanca, formada fundamentalmente por axones de las vías ascendentes y descendentes.

El **encéfalo** consta de la prolongación de la (compartimientos externos) y se encuentra den- médula espinal o bulbo raquídeo (v. D7), la pro- tro de los ventrículos cerebrales. Los dos ven- tubercancia (v. D6), el cerebro medio o mesen- trículos laterales (v. B, C2) se relacionan con céfalo (v. D5), el cerebelo (v. E), el cerebro in- el III y IV ventrículos y el canal central de la termidio o diencéfalo y el cerebro anterior se- médula espinal (v. B). Cada día se producen cundario o telencéfalo (v. E). La médula, la unos 650 ml de LCR en los plexos cerioideos protuberancia y el mesencéfalo forman el tronco de los ventrículos (v. B, C4), que se reabsor- **cerebral**, estructura similar a la de la médula y ben de nuevo en las vellosidades aracnoideas que contiene los cuerpos celulares de los nervios del (v. B, esquema). El intercambio metabólico en- cerebro (núcleos) y las neuronas reguiadoras de la tre la sangre y el LCR, o sea, el encéfalo (barrera respiración (v. 132) y de la circulación hematoencefálica, está muy limitado, salvo sanguínea (v. 212 y ss.). El **cerebelo** tiene un para el CO₂, O₂ y H₂O. Una excepción son los importante papel en el movimiento corporal (v. órganos circunventriculares (OCV; v. 280). 326 y ss.).

El diencéfalo tiene en el **tálamo** (v. C6) un noácidos, atraviesan la barrera hematoencefá- importante centro de interconexión de prác- lica mediante mecanismos de transporte espe- cificamente todas las aferencias (tacto, vista, oído, cífcos. Otras, como las proteínas, no pueden etc., e incluso de otras partes del cerebro). El atravesarla, lo que debe tenerse en cuenta a la hipófisis también forma parte del diencéfalo (v. hora de administrar medicamentos («penetra- bilidad del LCR»). La dificultad en el flujo de C9) y en él se localizan los cen-

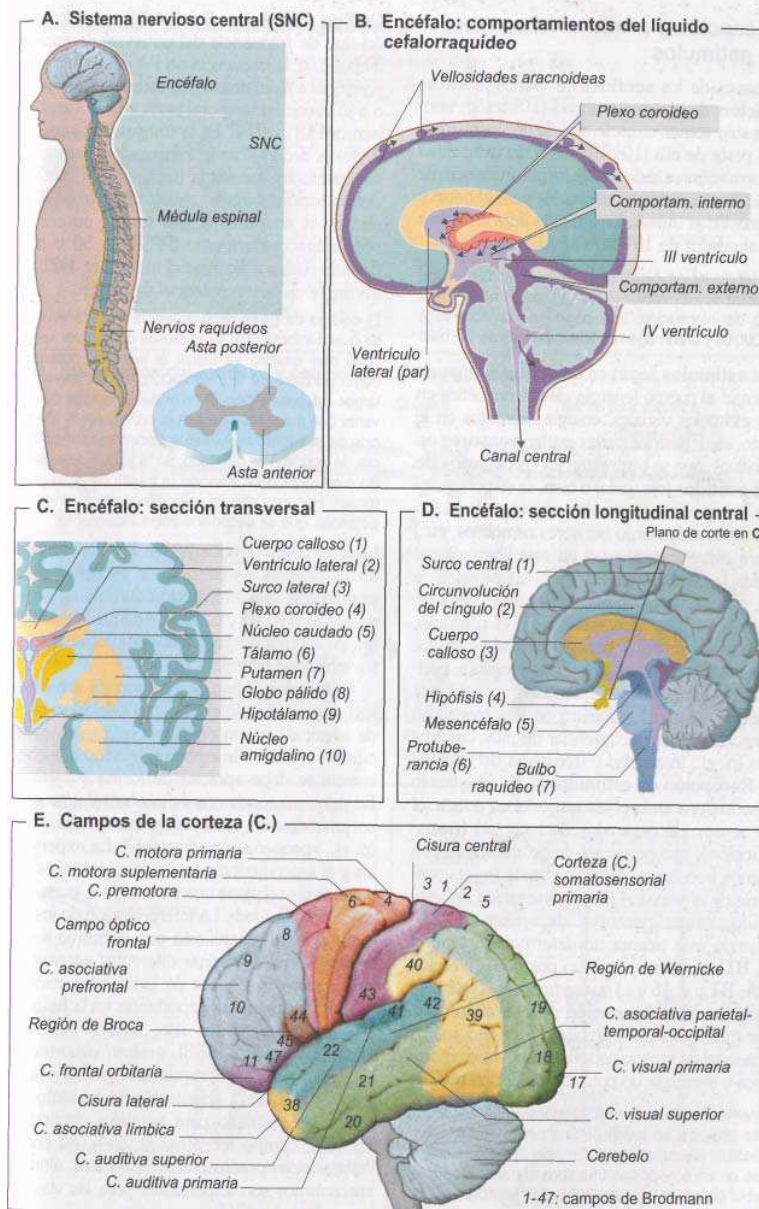


Tabla 12.1 Estructura del SNC

Recepción y producción de estímulos

A través de los sentidos recibimos la información de nuestro entorno (10^9 bit/s), aunque sólo somos conscientes de una pequeñísima parte de ella (IOMO² bit/s). El resto de la información se asimila de forma inconsciente o no se utiliza. Por el contrario, para el habla y la movilidad (mímica) utilizamos informaciones de alrededor de 10^7 bit/s (v. A).

Un **bit** (en inglés: *binary digit*) es una medida de la capacidad de información (8 bit = 1 byte); el bit/s mide el flujo de información. Una página de un libro tiene ± 1.000 bit y una imagen de televisión más de 10^6 bit/s.

Los estímulos llegan en *diferentes formas de energía* al cuerpo (energía electromagnética en los estímulos visuales, energía mecánica en el tacto, etc.), para las cuales existen **sensores** específicos, que se centralizan en los **órganos de los sentidos** (ojo, oído) o bien, se dispersan sobre la superficie corporal (sensores de la piel) o el interior del cuerpo (sensores osmóticos, etc.) (para evitar confusiones, en este libro sólo se utiliza la palabra *receptor* para las proteínas a las que se unen algunas hormonas, pero no para las células sensoriales). Por el contrario, cada célula sensorial tiene su *propio estímulo*, que produce siempre señales sensoriales específicas (modalidades de sentidos, como, por ejemplo, el sonido). Dentro de una modalidad sensorial se suelen diferenciar distintas *cualidades* (p. ej., intensidad y frecuencia del sonido). Recepción de **estímulos** (v. B). B estímulo desencadena en la célula sensorial un *potencial de sensor* (de generador, de receptor) (transducción), que puede ser despolarizante o, con menos frecuencia, hiperpolarizante (p. ej., sensores de la retina). A *mayor intensidad del estímulo*, *mayor potencial de sensor* (v. C1). Cuando éste alcanza un *determinado umbral* (v. B1), se desencadena un potencial de acción (PA; B1 y v. 46 y s.) que se transmite en la fibra nerviosa: transformación del estímulo. A mayor intensidad del estímulo y, por tanto, mayor potencial de sensor, con más *frecuencia* se provoca y transmite un potencial de acción (v. C2).

Si entre el sensor y la fibra aferente se encuentra una sinapsis, se habla de una *célula sensitiva secundaria* (sensores del gusto y del sonido), mientras que en un sensor con una fibra aferente propia se habla de célula sensitiva primaria (sensores del olfato, nocisensores).

Código de señales. En el código de estímulos del tipo de *frecuencia* del potencial de acción (impulso/s), la frecuencia del PA puede ser proporcional a la intensidad del estímulo (sensor-P) o a su variación temporal (sensor-D) o a ambos (sensor-PD) (v. 314). En la sinapsis siguiente se vuelve a *decodificar* la información transmitida: cuanto mayor sea la frecuencia del potencial de acción aferente, más transmisor se liberará en la sinapsis y mayor será el *potencial postsináptico excitatorio* (PPSE, v. 50 y ss.). Cuando vuelve a alcanzar el umbral (v. B2), se transmite un nuevo potencial de acción.

El **código de tipos de frecuencia** tiene la ventaja de que la información se transmite con mayor seguridad que cuando se utiliza el *nivel* de potencial como portador de la información; en los trayectos largos de conducción el nivel del potencial puede variar con más facilidad, con la consiguiente alteración de la información, que la *frecuencia* del potencial de acción. Por otro lado, en la sinapsis se debilita o refuerza la información (a través de otras neuronas). Por eso, resulta más adecuado el *nivel* de potencial, que se decodifica antes localmente.

La inhibición o refuerzo de las conexiones en la sinapsis se utiliza, por ejemplo, para contrastar una información durante la transmisión al SNC (D y v. 354). Además, se debilitan los estímulos transmitidos demasiado pronto: inhibición lateral.

La transformación de los impulsos sensoriales (p. ej., midiendo el potencial celular) se puede seguir de forma *objetiva* hasta su integración en el SNC. Sin embargo, el salto a la conciencia se debe apreciar de forma subjetiva. En principio, podemos definir las *señal/es* sensoria/es (p. ej., «verde») y las *sensaciones* (p. ej., «pequeñas rayas verdes»). La experiencia y el entendimiento interpretan entonces los sucesos y se obtiene una *percepción*: «rama de abeto» o «Navidad». La interpretación de los dibujos pone de manifiesto que la misma señal sensorial puede originar diferentes percepciones, incluso tratándose de la misma persona.

Otros conceptos importantes en la fisiología de los sentidos son: *umbral absoluto* (v. 340 y s., 352, 358), *umbral diferencial* (v. 34 y s., 352, 368) *sumación espacial y temporal* (v. 52, 352), *adaptación* (incremento del umbral del estímulo para estímulos continuos; (v. 352), *campo receptivo* (v. 354), así como *habitación* y *sensibilización*. Estos últimos mecanismos son importantes para las vías de aprendizaje (v. 336).

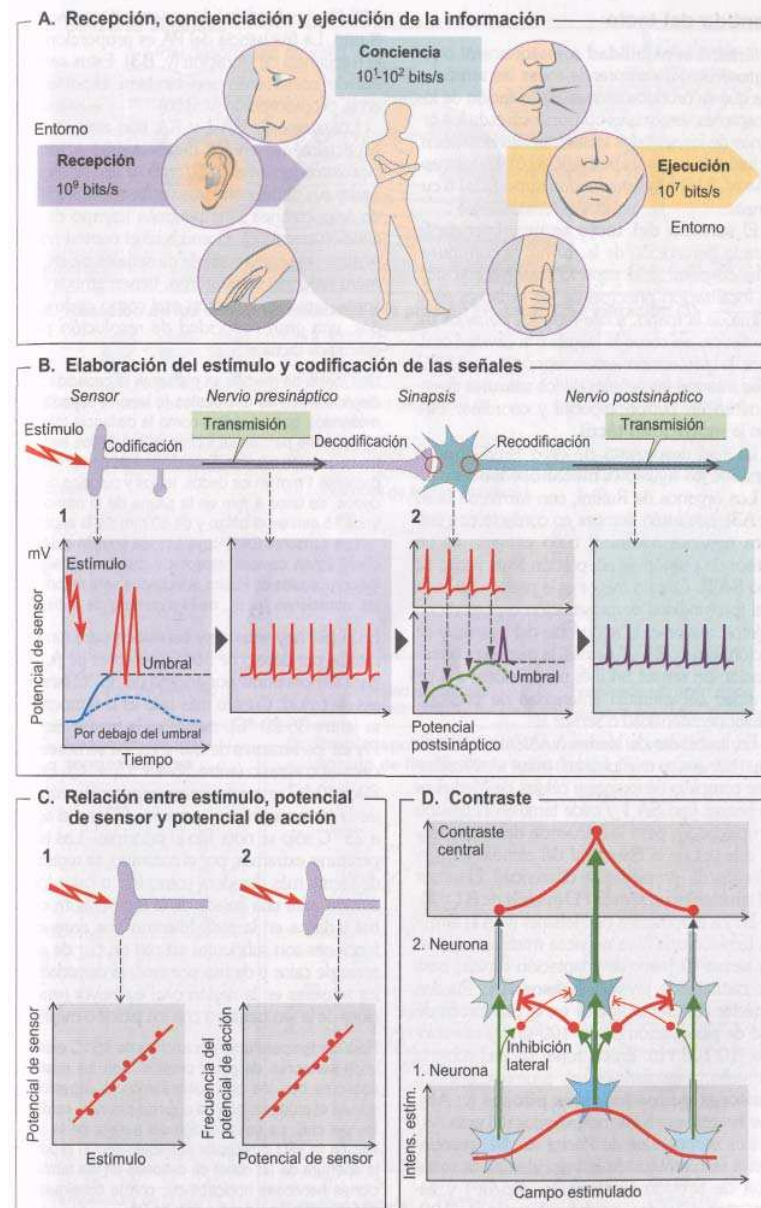


Tabla 12.2 Recepción y producción de los estímulos

Sentido del tacto

El término sensibilidad somafouiscera/ o somatosensorial comprende todas las sensaciones que se producen con la estimulación de los receptores sensoriales corporales (no de los órganos de los sentidos localizados en la cabeza), incluidas la *propiocepción* (v. 316), la *nocepción* (v. 318) y la sensibilidad *superficial o cutánea*.

El sentido del tacto es muy importante para la percepción de la *forma*, la *configuración corporal* y el espacio (estereognosia). La localización principal de los sensores es la palma de la mano, sobre todo los *pulpejos de los dedos*, así como la lengua y la cavidad oral. Para la percepción estereognóstica, el SNC debe integrar las señales de los sensores contiguos en un patrón espacial y coordinar éste con la motricidad táctil.

La piel desprovista de vello (v. A, izqda.) contiene los siguientes mecanosensores: » Los órganos de Ruffini, con forma de huso (v. A3), que están siempre en contacto con una fibra nerviosa mielinica, cuyo extremo es un sensor de presión de adaptación lenta (slow) de tipo SA H. Cuanto mayor es la presión (p) en la piel (profundidad de penetración o peso de un objeto), mayor es la frecuencia del potencial de acción (PA) (v. B1). Además, la respuesta de excitación del sensor SAII es proporcional a la intensidad del estímulo (intensidad de presión): sensor de intensidad o sensor P. » En las células de Merkel (v. A2) terminan fibras nerviosas mielinizadas muy ramificadas. Este complejo de axones y células de Merkel es un sensor tipo SA I y mide también la presión (propiedad P), pero la frecuencia del PA depende a la vez de la *velocidad* del cambio de presión (dp/dt) (propiedad de diferencial). H sensor SI también es un sensor PD (mezcla de B1 y 2). » En los corpúsculos de Meissner (v. A1) termina también una fibra nerviosa mielinica, que es un sensor D puro, de adaptación rápida, para los cambios de presión: **sensor RA**. Pueden detectar contactos ligeros en la piel (profundidad de penetración de 10-100 μ m) y uibracfo-nes (10-100 Hz). En las zonas de piel cubierta de vello, esta función es asumida por los sensores de los **folículos pilosos** (v. A5), que reaccionan a los movimientos del pelo. * Los corpúsculos de Pacini (v. A4) reaccionan a los cambios de la velocidad de la variación de presión (aceleración d^2p/dt^2) y están especializados en las uibraciones (100-

400 Hz; profundidad de penetración menor de 1 3 μ m). La frecuencia del PA es proporcional a la frecuencia de vibración (v. B3). Estos senso- J res de *aceleración* son también importantes I en la propiocepción (v. 316).

Los sensores SA I y RA son numerosos, i especialmente en los dedos medio e índice] (aproximadamente 100/cm²) y en la región I oral y sus fibras nerviosas reciben estímulos de i un área cutánea muy pequeña (campo de re- l cepción pequeño). Como a nivel central no se I verifica una convergencia de señales de un nú- l mero reducido de neuronas, tienen ambos sen- l sores, tanto en la región oral como en los de- l dos, una gran capacidad de *resolución* para I estímulos táctiles.

Una forma de medirla es mediante la capacidad de discriminación de dos puntos (o umbral espacial si- I multáneo), que se define como la distancia mínima j que permite percibir de forma separada dos estímu- | los de presión iguales. Este umbral es de aproxima- | damente 1 mm en los dedos, labios y pulpejos de los dedos, de unos 4 mm en la palma de la mano, de unos 15 mm en el brazo y de 60 mm en la espalda. '

Los sensores SAII, cuya función no está del todo clara, tienen campos receptivos grandes, igual que los corpúsculos de Pacini, adecuados para reconocer las vibraciones (p. ej., de la superficie de la tierra).

En la piel hay **sensores térmicos** para tempe- raturas por debajo de 36 °C (*sensores de frío*) y I para temperaturas por encima de 36 °C (*sensores de calor*). Cuanto más baja es la temperatura (entre 36-20 °C), mayor es la frecuencia del PA en los sensores de frío y en los sensores de calor al contrario (entre 36-43 °C; v. C). Entre 20 y 40 °C se produce una adaptación rápida de la termocepción (= sensores PD: en el agua a 25 °C sólo se nota frío al principio). Las tem- j peraturas extremas, por el contrario, se registran i de forma más duradera como frío o calor (pro- j lección ante una bajada de la temperatura central y daños en la piel). Mientras que para esas funciones son suficientes en piel un par de sen- j sores de calor y de frío por cm², la densidad de J los sensores en la región *oral* es mayor («medi- ción» de la temperatura con los labios o mejillas), j

Para las temperaturas por encima de 45 °C existen 1 unos sensores de calor propios. Son los mismos I sensores con los que saboreamos la capsicina, que es el producto que da el gusto picante, «ardien- 'te» del chili. La estimulación del sensor de la capsicina (= VR1 = receptor vanilloide tipo 1) produce j la apertura de un canal de cationes en las terminaciones nerviosas nociceptivas, con la consiguiente despolarización y producción de PA.

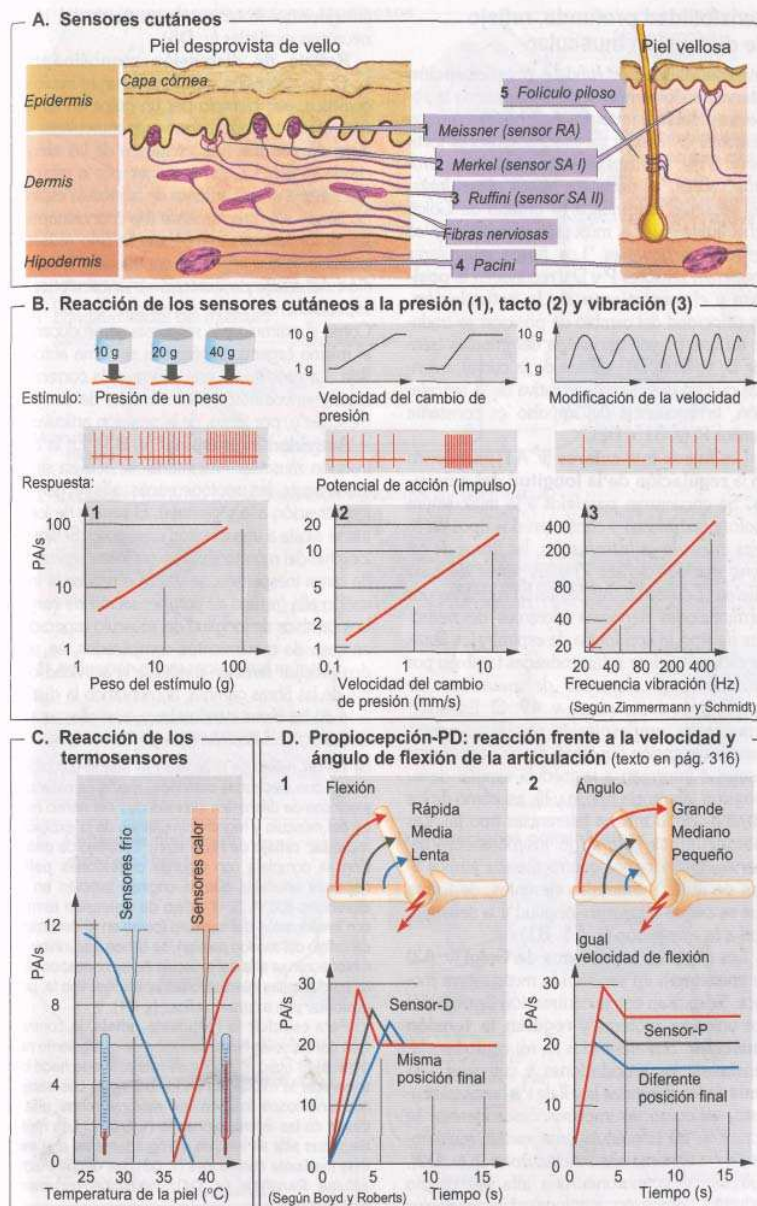


Tabla 12.3 Sentido del tacto

Sensibilidad profunda, reflejo de distensión muscular

En la sensibilidad profunda o **propiocepción** intervienen los sentidos de *la fuerza*, de la posición y del movimiento. Además del órgano vestibular (v. 342) y los mecanosensores táctiles (v. 314), también están implicados los propioceptores, es decir, los husos musculares, los sensores tendinosos (= órgano de Golgi; en el límite entre el músculo y el tendón) y los sensores articular/ares. Los husos musculares contienen sensores PyDy reconocen la **posición** y el movimiento de la articulación. La **velocidad** del cambio de posición se traduce en una mayor frecuencia del impulso (sensor D, v. 315, D1: vértice de la curva), mientras que en la posición definitiva de la articulación, la frecuencia del impulso es constante (sensor P) (v. 315, D2).

Los **husos musculares** (v. A1) intervienen en la regulación de la longitud del **músculo**. Se encuentran **paralelos** a la musculatura motora (extrafusil) y contienen dos tipos de **fibras musculares intrafusales**, las **fibras de cadena nuclear** (sensor P) y las **fibras de saco nuclear** (sensor D). Ambas están rodeadas por terminaciones nerviosas aferentes de neuronas de tipo Ia con forma de espiral y las fibras de cadena nuclear están rodeadas también por terminaciones aferentes de neuronas de tipo II (tipos de neuronas, v. 49, C). Estas terminaciones anulospirales son los sensores para la distensión (longitud) de las fibras intrafusales e informan a la médula espinal de su longitud (aferencia tipo Ia y II), así como de los cambios de la misma (aferencias tipo Ib). Las motoneuronas gamma (o fusimotoneuronas) inervan los extremos contráctiles de ambos tipos de fibras intrafusales eferentes, de forma que se puede regular su longitud y la **sensibilidad** a la elongación (v. A1, B1).

Los órganos tendinosos de **Golgi** (v. A2) se encuentran **en serie** en la musculatura motora. Se excitan con la contracción de unas pocas unidades motoras y regulan la **tensión muscular**. Sus aferencias Ib, así como las aferencias de las articulaciones y cutáneas, una parte de las aferencias Ia y II de los husos musculares, así como los impulsos descendentes, se conectan en la médula (integración multimodal) en la denominada interneurona Ib (v. D2), que inhibe la motoneurona alfa del propio músculo (inhibición autóloga). Los músculos

antagonistas se activan a través de las interneuronas excitadas (v. D5). **Reflejo de distensión monosináptico** (v. C). La distensión repentina de un músculo esquelético, por ejemplo por un golpe en su tendón, afecta también a los husos musculares. Si la distensión origina una excitación de las aferencias Ia (v. B2, C), que se dirigen por la raíz posterior hacia el asta anterior de la médula espinal, excitando allí **directamente** (vía monosináptica) las motoneuronas alfa (A) **del mismo músculo** excitado, lo que origina su contracción. La duración del reflejo de distensión monosináptico es especialmente corta (alrededor de 30 ms). Como el estímulo y la respuesta se producen en el mismo órgano, la reacción se llama **autorreflejo**. La **función** de este reflejo es la corrección rápida «involuntaria» del cambio de longitud muscular y, por tanto, de la posición articular.

Actividad supraspinal (v. B3). En la contracción muscular «voluntaria» se activan simultáneamente las motoneuronas alfa y gamma (coactivación alfa y gamma). El sensor de longitud se ajusta a una longitud en reposo. Si varía la longitud del músculo, por ejemplo en un cambio de carga inesperado, se vuelve a regular la inervación alfa (**reflejo de compensación de carga**). Los cambios de longitud del músculo esperados, en caso de movimientos complicados, se pueden precisar también mediante la actividad central de las fibras gamma, aumentando la distensión de las fibras intrafusales y, con ello, su sensibilidad a la distensión («**juego fusimotor**»). La vía del reflejo de distensión se puede comprobar (p. ej., con electrodos cutáneos) mediante estímulos eléctricos de diferentes intensidades del nervio (mixto) del músculo y registro simultáneo de la excitación muscular: reflejo de Hoffmann. El reflejo de distensión se completa con algunas **conexiones polisinápticas** añadidas que se originan también en las aferencias tipo II. Si el reflejo de distensión termina con la **extensión del músculo** (como en el denominando **reflejo del tendón patelar**), se tienen que inhibir las motoneuronas alfa del músculo flexor correspondiente; te, mediante las interneuronas inhibitorias tipo Ia, para posibilitar una extensión eficaz (v. D1).

Para **concluir la respuesta refleja**, la contracción del músculo flexor se inhibe de la siguiente manera: a) El huso muscular se relaja, lo que hace desaparecer la excitación en la fibra Ia. b) Los sensores tendinosos inhiben las motoneuronas alfa a través de las interneuronas Ib (v. D2). c) Las motoneuronas alfa se inhiben retrógradamente a sí mismas mediante colaterales (v. D3), las denominadas **células Renshaw** (v. D4): **inhibición recurrente** (v. 321.C1).

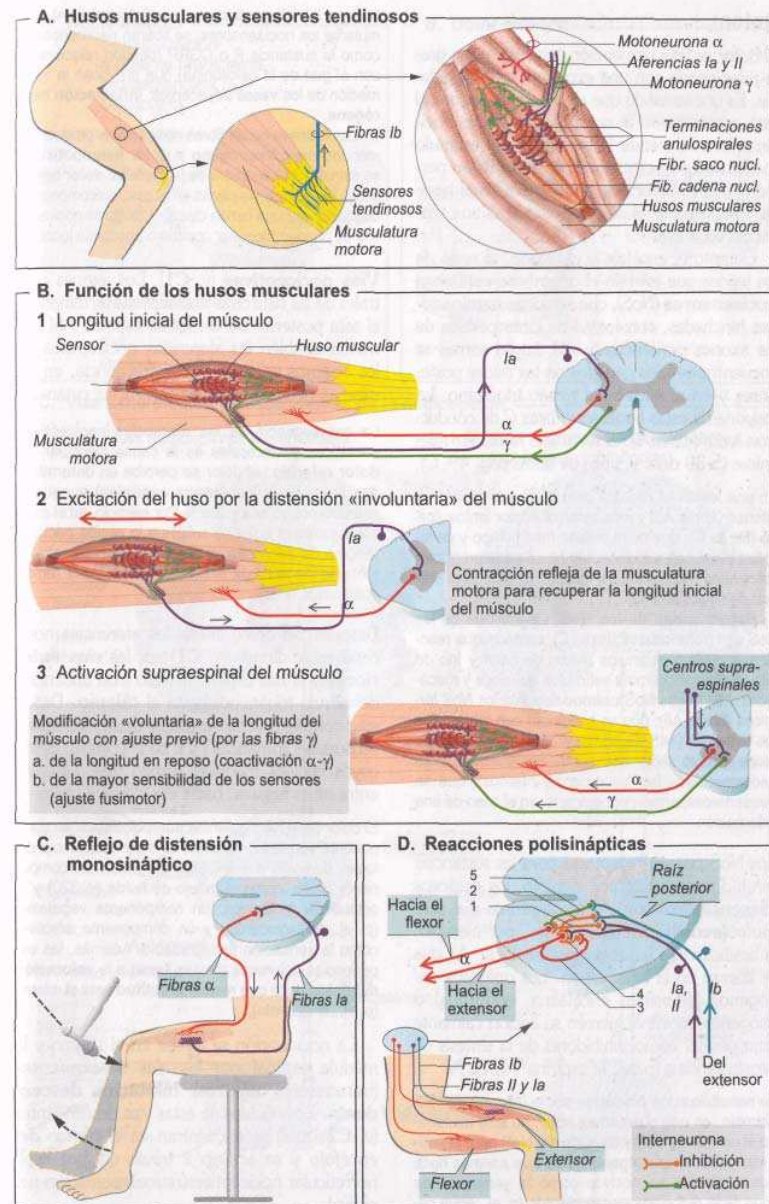


Tabla 12.4 Sensibilidad profunda, reflejo de distensión

Dolor

El dolor es una percepción sensorial poco grata relacionada con una experiencia desagradable. Es una señal de que algo perjudicial (*noxa*) está amenazando al cuerpo. El término *noci-cepción* comprende la recepción del estímulo mediante los nociceptores, la transmisión nerviosa y la elaboración central de la señal nociva, mientras que el dolor resultante es una sensación subjetiva.

Excepto el encéfalo y el hígado, el resto de los tejidos que forman el organismo contienen nociceptores (NoS), que son unas terminaciones hinchadas, con forma de cinta perlada de los axones periféricos (v. A), cuyos somas se encuentran en los ganglios de las raíces posteriores y en el núcleo del nervio trigémino. La mayoría de estas fibras son *fibras C* de conducción lenta (<1 m/s). El resto son *fibras A* miélinicas (5-30 m/s; v. tipos de fibras pág. 49, C).

En una lesión se registra primero el «dolor rápido» intenso (fibras Aδ) y más tarde el «dolor lento» sordo (fibras C), que se mantiene más tiempo y se localiza peor. Los nociceptores no se adaptan (dolor de muelas todo el día) ¡s incluso se reduce el umbral de sensibilización.

Especificidad de los NoS. La mayoría de los NoS son **polimodales** (fibras C), es decir, que reaccionan tanto a estímulos físicos de calor y frío de alta intensidad, como a estímulos químicos y mecánicos. Los pocos NoS **unimodales** son los NoS *térmicos* (fibras Aδ), que se estimulan con temperaturas extremas (>45 °C, <5 °C; v. 314), los NoS *mecánicos* (fibras Aδ), así como los nociceptores «adormecidos» (en los órganos internos), que se pueden «despertar», por ejemplo, en el caso de una inflamación.

Los NoS poseen receptores para las sustancias inhibitoras, como, por ejemplo, los opiáceos (desensibilización), y *facilitadoras* del estímulo (sensibilización), como, por ejemplo, la bradicinina o la prostaglandina E₂ (v. A), que se liberan en la inflamación. Los opiáceos endógenos (dinorfina, encefalina, endorfina) o exógenos (morfina) ejercen su acción calmante (*analgésica*) como inhibidores de la síntesis de prostaglandina (p. ej., la aspirina*; v. 269).

La sensibilización producida por la inflamación, por ejemplo, en una quemadura solar, no sólo disminuye el umbral de sensibilización del NoS para el estímulo nocivo (*hiperalgesia*), sino que además hace que estímulos no nocivos como la sensación de roce de la piel o de calor moderado (p. ej., agua ca-

liente a 37 °C) produzcan dolor (alodmia). Al estimularse los nociceptores, se liberan neuropeptidos como la sustancia P o CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) que provocan la inflamación de los vasos adyacentes: **inflamación neurogénica**.

Las lesiones de las fibras nociceptivas producen a menudo dolor (**neurogénico = dolor neuropático**) y se siente como si viniera de la periferia: **dolor referido** (p. ej., dolor en la pierna en el caso de compresión del nervio por una hernia discal). Las fibras nociceptivas se pueden bloquear con frío o anestesia local.

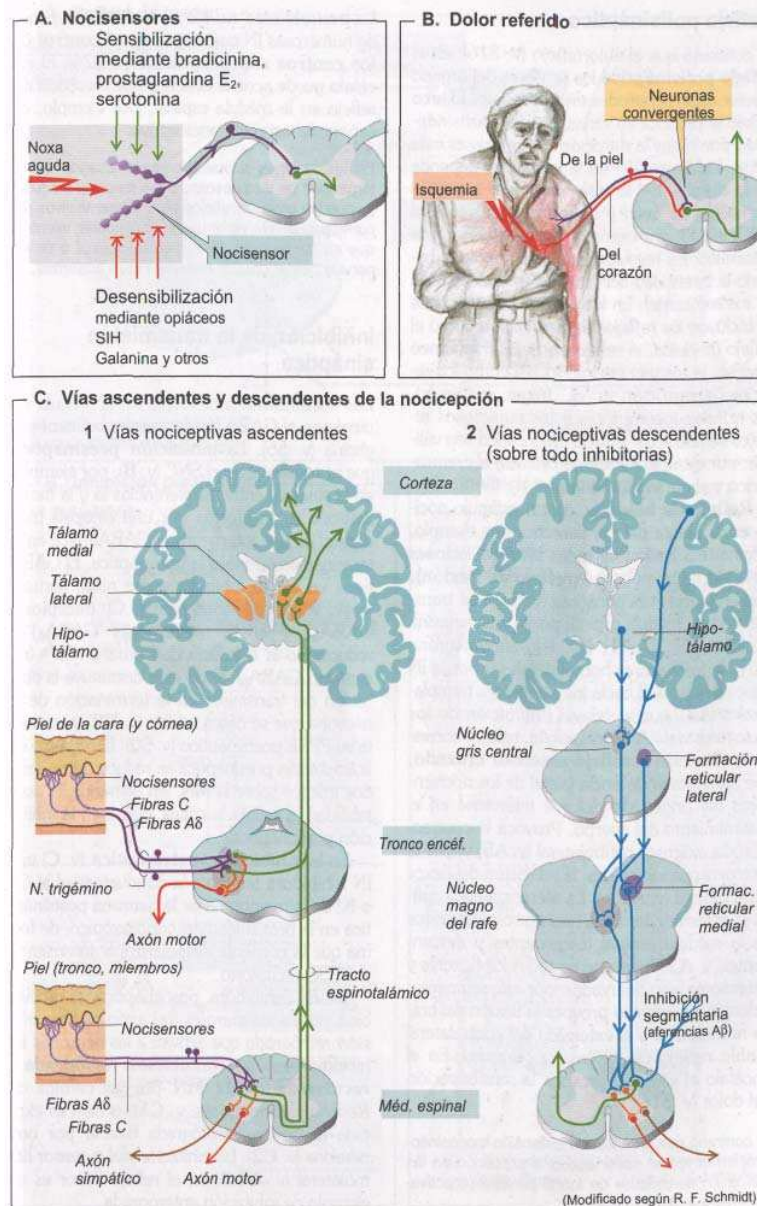
Vías nociceptivas (v. CI). Los axones centrales de las neuronas nociceptivas terminan en el asta posterior de la médula espinal. Ahí terminan también las aferencias nociceptivas de los órganos internos y, con frecuencia, en las mismas neuronas que las aferencias cutáneas.

La convergencia de las aferencias nociceptivas somáticas y viscerales es la causa principal del **dolor referido**: el dolor se percibe en determinadas áreas de la piel (**zonas capitales**) aunque el estímulo nocivo sea visceral. Por ejemplo, en el caso del corazón el dolor se refiere a la región pectoral (angina de pecho en la isquemia miocárdica) y, a menudo, llega hasta el brazo izquierdo y la región epigástrica (v. B).

Después del cruce lateral las aferencias nociceptivas se dirigen (v. CI) por las **vías anteriores** y el haz espinotalámico (con afluentes del nervio trigémino) hasta el tálamo. Desde este complejo ventrolateral alcanzan las zonas sensoriales somáticas **I y II** de la corteza, desde cuyos núcleos mediales surgen vías que van, entre otros lugares, hacia el sistema límbico.

El dolor tiene los siguientes **componentes**: un componente *sensorial*, es decir, se tiene conciencia del lugar, duración e intensidad del dolor; un componente *motor*, como el reflejo de huida (v. 320) y la actitud de protección; un componente *vegetativo* (p. ej., la taquicardia) y un componente *afectivo*, como la sensación desagradable. Además, las experiencias dolorosas previas llevan a la **valoración del dolor**, de la que resulta la actitud ante el mismo (p. ej., el lamento).

La **noci-cepción** se inhibe en el tálamo y la médula espinal por las **vías descendentes** (transmisores opiáceos): inhibición descendente. Los núcleos de estas vías descendentes (v. C2, azul) se encuentran en el tronco de/ *encéfalo* y se activan a través del haz espinoreticular nociceptivo (retroalimentación negativa).



Reflejo poli sináptico

Al contrario *que el* autorreflejo (v. 316), en el **reflejo** polisínáptico los sensores del órgano efector están separados en el *espacio*. El arco reflejo se produce en varias sinapsis (*polisínáptico*), por lo que la duración del *reflejo* es más *larga*. La dimensión de la respuesta depende de la duración y la intensidad del estímulo (sumación espacial y temporal variable en el SNC, v. 52), por ejemplo, picor en la nariz $\Rightarrow$ estornudo. La respuesta refleja aumenta al hacerlo la intensidad del estímulo (p. ej., tosecilla $\Rightarrow$ tos sofocante). En los reflejos polisínápticos se incluyen los *reflejos de protección* como el reflejo de huida, el reflejo corneal, el lacrimo intenso, la tos y el estornudo, así como los *reflejos de nutrición* (p. ej., tragar, succionar), los *reflejos locomotores* y los numerosos *reflejos vegetativos*. Para el diagnóstico son válidos, por ejemplo, el *reflejo plantar*, el cremastérico y el cutáneo abdominal.

Reflejo de huida (v. A): un estímulo nocivo en la planta del pie derecho, por ejemplo, origina una flexión de todas las articulaciones de la pierna homolateral (**reflejo de flexión**). Las aferencias nocisensoras (v. 318) se transmiten en la médula espinal por la interneurona excitada (IN, v. A1) hacia la motoneurona (MN) de los flexores homolaterales y por la IN inhibidora (v. A2) hacia los extensores homolaterales (A3), que se relajan (inhibición de los *antagonistas*). A la respuesta refleja corresponde también el **reflejo extensor cruzado**, que aumenta la distancia (aleja) de los nocisensores del origen del dolor e interviene en el sostenimiento del cuerpo. Provoca la contracción del extensor contralateral (v. A5) y, por la interneurona inhibidora, la relajación del flexor contralateral (v. A4,6). La aferencia nociceptiva se transmite también hacia otros segmentos de la médula espinal (ascendentes y descendentes, v. A7,8), ya que no todos los flexores y extensores son inervados por un segmento. Además, el estímulo provoca la flexión del brazo homolateral y la extensión del contralateral (*doble reflejo de extensión cruzado*). En el encéfalo el estímulo provoca la sensibilización del dolor (v. 316).

Al contrario que el reflejo de distensión monosináptico, en el reflejo polisínáptico la excitación en las MN o γ y se produce de forma paralela (coactivación α y γ , v. 316).

La excitabilidad *refleja* de la MN α depende de numerosas IN que están bajo el control de los centros supraespirales (v. 324). El encéfalo puede acortar el tiempo de recorrido del reflejo en la médula espinal, por ejemplo, en espera del estímulo nociceptivo.

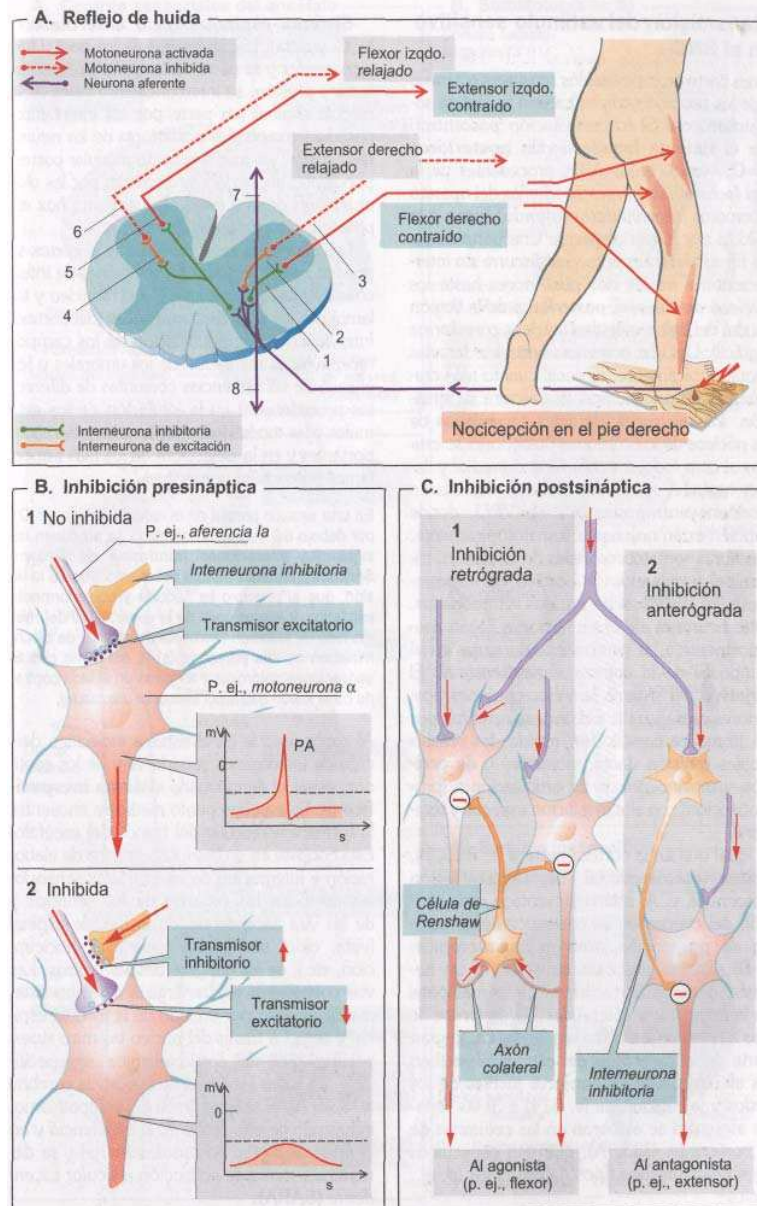
En las lesiones supraespirales o cuando se interrumpen las vías descendentes (*sección medular*) se pueden producir reflejos anormalmente vivos (*W-perreflexia*) y a la vez muy *estereotipados*; mientras que en las lesiones de la médula espinal o de los nervios periféricos, los reflejos están ausentes.

Inhibición de la transmisión sináptica

Los transmisores inhibidores en la médula espinal son el GABA (ácido γ -aminobutírico) y la glicina (v. 55). La inhibición presináptica que se transmite en el SNC (v. B), por ejemplo, en la sinapsis entre las aferencias la y la motoneurona a, se efectúa por una sinapsis axo-axonal de una interneurona GABAérgica en la terminación nerviosa la presináptica. El GABA tiene un efecto inhibitorio a ese nivel, aumentando la conductividad para el Ch (receptores GABA_A) y el K⁺ (receptores GABA_B) y reduciendo la conductividad para el Ca²⁺ (receptores GABA_B). Todo esto disminuye la liberación del transmisor en la terminación de la neurona que se desea inhibir (v. B2) y aumenta su PPSE postsináptico (v. 50). El *objetivo* de la inhibición presináptica es reducir determinados influjos sobre la MN, sin disminuir la excitabilidad global de la célula, como en la inhibición postsináptica.

En la inhibición postsináptica (v. C) una IN inhibidora aumenta la conductividad al Cl⁻ o K⁺ de la membrana de la neurona postsináptica en la proximidad del cono axónico, de forma que la comente despolarizante interrumpe el PPSE excitatorio.

La IN inhibidora postsináptica se activa, bien por las *colaterales del axón de transmisión retrógrada* que activan a las neuronas inhibidoras sensitivas (inhibición retrógrada o recurrente de la MN por las *células de Renshaw* glicinérgicas; v. C1), o bien es excitada de forma anterógrada directa por otra neurona (v. C2). La inhibición del extensor homolateral (v. A2,3) en el reflejo flexor es un ejemplo de inhibición anterógrada.



Transmisión del estímulo sensitivo en el SNC

Gran parte de los estímulos sensitivos cutáneos y de los propioceptores alcanzan la corteza somatosensorial SI (circunvolución *poscentral*) por el **sistema lemnisco-vías posteriores** (v. C, verde). Las señales procedentes de la piel (sensibilidad *superficial*) y las del aparato locomotor (*sensibilidad profunda*) llegan a la médula por la raíz posterior. Una parte de estas fibras aferentes primarias discurre sin interconexiones en las *vas posteriores* hasta los núcleos de las *vas posteriores* de la región caudal del bulbo raquídeo (núcleos cuneiforme y grácil). Las vías posteriores están ordenadas somatotópicamente, es decir, cuanto más craneal sea su origen, más lateral será su situación. Las neuronas aferentes secundarias de los núcleos de los cordones posteriores *se cruzan al otro lado, en el lemnisco medial* y llegan hasta el núcleo ventrobasal del tálamo (porción ventroposterolateral, VPL), donde también están ordenadas somatotópicamente. Las fibras somatosensoriales de la cara (n. trigémino) terminan en la porción ventroposteromedial (VPM) de los núcleos ventrobasales. Estas neuronas aferentes terciarias llegan posteriormente a las neuronas cuaternarias en el campo SI de la corteza somatosensorial. El objetivo del sistema lemnisco-cordones posteriores es transmitir a la corteza cerebral, por las *fibras de conducción rápida*, las señales táctiles (presión, tacto, vibración) y de posición y movimiento de las articulaciones (propiocepción) con alta resolución espacial y temporal.

Igual que en la corteza motora (v. 325, B), en la somatosensorial (SI, circunvolución poscentral, v. A) está representada cada porción del cuerpo en su correspondiente campo de *proyección* (*división somatotópica*; v. B). Existen tres características: 1) un hemisferio cerebral recibe las informaciones de la mitad contralateral del cuerpo (cruce de vías a nivel del lemnisco medial (v. C), 2) gran parte de las neuronas del campo SI reciben las aferencias de los sensores táctiles de los dedos y la región oral (v. 314) y 3) las señales aferentes se elaboran en las columnas de la corteza (v. 333, A), que son específicos para determinados tipos de estímulos (p. ej., tacto).

Sistema espinotalámico anterolateral (v. C, violeta). Las aferencias de los noci y termosensores y la parte restante de las vías del tacto y presión, se interconectan a nivel de la médula espinal (en parte por las interneuronas). Las conexiones posteriores de las neuronas *cruzan*, ya en el segmento medular correspondiente, al otro lado y discurren por las *vías anteriores* de la médula espinal como *haz espinotalámico* hasta el tálamo.

Las afluencias sensoriales hacia el córtex se pueden inhibir en todas las estaciones de interconexión (médula espinal, bulbo raquídeo y tálamo) por las *vías descendentes* (del córtex). Intervienen en la modificación de los campos receptivos. La regulación de los umbrales y (en el caso de las aferencias conjuntas de diferentes procedencias) en la inhibición de los estímulos y las modalidades sensoriales menos importantes y en la «selección» de los más importantes («escuchar», «observar»).

En una *sección parcial de la médula espinal* (v. D), por debajo del segmento afectado se producen las siguientes alteraciones (**síndrome de Brown-Séquard**): *parálisis motora* del mismo lado de la lesión, que al principio es flaccida y posteriormente espástica, y alteraciones de la sensibilidad del mismo lado de la lesión (aumento del umbral de discriminación de dos puntos, v. 314), así como ciertas sensaciones dolorosas y térmicas en el lado contrario de la lesión (*parálisis sensorial disociada*).

Al contrario que en el sistema específico descrito de los órganos superiores y de los sentidos, existe el denominado sistema inespecífico (v. E), en cuyo punto medio se encuentra la formación reticular del tronco del encéfalo. Ésta consiste en un complejo sistema de elaboración e integración de las entradas sensoriales de todos los órganos de los sentidos y de las vías ascendentes de la médula espinal (vista, oído, sensibilidad superficial, nocicepción, etc.), de los ganglios basales y otros. Las vías colinérgicas y adrenérgicas de dicho sistema descienden por un lado de la médula espinal y llegan a través del núcleo talámico «inespecífico» y de vías corticotalámicas «inespecíficas» casi todas las zonas de la corteza cerebral (v. 333, A), el sistema límbico y el hipotálamo, influyendo de este modo en la conciencia y en el *nivel de vigilia* («arousal activity») y se denomina sistema de *actiación reticular ascendente* (SARA).

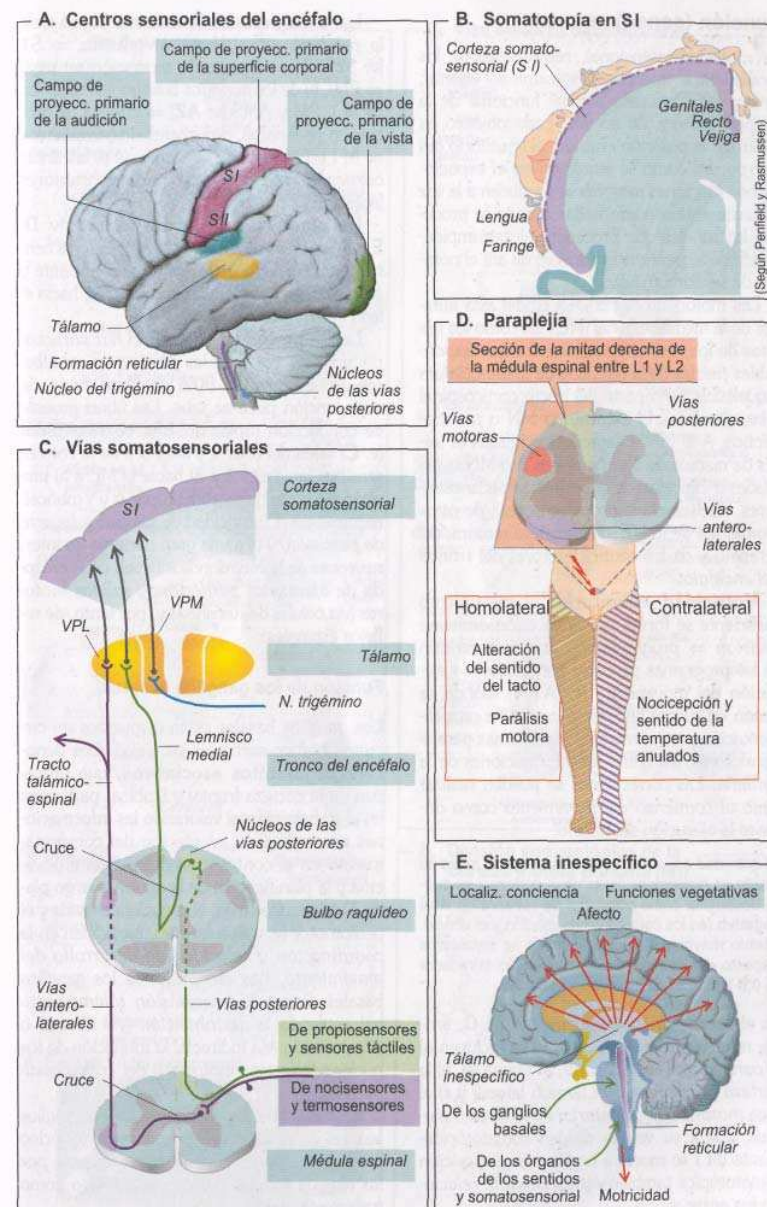


Tabla 12.7 Transmisión central del estímulo

Función (senso)motora

La motilidad intencional, responsable de los movimientos intencionales (caminar, agarrar, lanzar, etc.), necesita a nivel funcional de la función motora de sostén, cuyo objetivo es controlar la posición *erguida*, el *equilibrio del cuerpo*, así como su situación en el *espacio*. Ambas funciones motoras se producen a la vez y únicamente son adecuadas cuando se procesan las señales que proceden ininterrumpidamente de la periferia (sensorial); de ahí el nombre de *senso-motricidad*.

Las motoneuronas α (MN α) del asta anterior de la médula espinal (ME), así como los núcleos de los nervios craneales, son los responsables finales de la actividad de la musculatura esquelética. Sólo parte de! tracto corticospinal y las aferencias la alcanzan la MN α monosináptica. A la MN α llegan otros influjos (a través de cientos de interneuronas pro-MN α excitadas e inhibidas) de la *periferia* (mecanosensores, nocisensores, propioceptores), de otros segmentos de la ME, de la corteza motora, del *cerebelo* y de los centros motores del tronco del *encéfalo*.

Motricidad voluntaria. El movimiento consciente se forma por la sucesión de fases: decisión $\Rightarrow$ programación (con intervención de los programas parciales aprendidos) $\Rightarrow$ *ejecución* del movimiento (v. A1-4), donde se tienen en cuenta las (*re*)*aferencias* de retroalimentación procedentes de los sistemas parciales motores, así como las informaciones de la periferia. Las correcciones se pueden *realizar* tanto al comienzo del movimiento como durante la ejecución del mismo.

La actividad neuronal de las dos primeras fases se realiza en numerosas áreas de la corteza y se puede desarrollar como **potencial de reserva cortical negativo** (en los campos de asociación y el vértex). Cuanto mayor sea y cuanto antes se establezca respecto del comienzo del movimiento (alrededor de 0,3-3 s), más difícil es el movimiento.

En el territorio cortical motor (v. C, arriba; número de área, v. 311, E) se incluyen a) la corteza motora primaria, M1 (área 4), b) la corteza premotora, PM (área 6 lateral) y c) el área motora suplementaria, AMS (área 6 medial), que a su vez se dividen somatotópicamente (M1 se muestra en B) y en disposición somatotópica también *estrechamente relacionadas entre sí*.

Las aferencias de la corteza llegan a) de la *periferia del cuerpo* (vía talámica $\Rightarrow$ SI [v. 323, A] $\Rightarrow$ corteza de asociación sensitiva $\Rightarrow$ PM), b) de los *ganglios basales* (vía talámica $\Rightarrow$ M1, PM y AMS [v. A2] $\Rightarrow$ corteza de asociación prefrontal), c) del *cerebelo* (vía talámica $\Rightarrow$ M1 y PM, v. A2), así como de d) las áreas *corticales sensoriales y parietoposteriores* (áreas 1-3 y 5 y 7).

Las eferencias corticales motoras (v. D, E y F) (v. C) se dirigen a a) la ME, b) a los centros *motores subcorticales* (v. más adelante y pág. 328) y c) por las vías comisurales, hacia el lado *contralateral*.

La vía piramidal contiene el *haz corticospinal* y una parte de las *fibras corticobulbares*. Posee más del 90% de fibras finas, de cuya función poco se sabe. Las fibras gruesas de conducción rápida del *haz corticospinal* (v. C) salen del área 4 y área 6 y de la corteza sensitiva (áreas 1, 2 y 3) hacia la ME a) una pequeña parte de motoneuronas α y γ monosinápticas de la motricidad de los dedos (agarrar de precisión y b) a una gran parte de las interneuronas de la ME, donde influyen en la entrada de *aferencias periféricas y salidas motoras* (vía células de Renshaw) y, por tanto, de reflejos espinales.

Función de los ganglios basales

Los ganglios basales están dispuestos en circuitos córtico-corticales paralelos. Los denominados circuitos *asociativos*, que proceden de la *caneza* frontal y límbica, participan en el trabajo mental valorando las informaciones sensoriales, la adaptación del comportamiento en el contexto emocional, la motivación y la planificación de la acción a largo plazo. Dos circuitos más, el *esqueleticomotor* y el *oculomotor* (v. más adelante), participan en la coordinación y *velocidad de desarrollo del movimiento*. Las eferencias de los ganglios basales dirigen la *transmisión talámo-cortical* anulando la desinhibición (vía directa) o deprimiendo (vía indirecta) la inhibición de los núcleos talámicos motores y del *colículo superior*.

La estación de entrada de los ganglios basales es el *estriado* (= putamen y núcleo caudado), cuyas neuronas son excitadas por las *utas de toda la corteza* (gutaño como transisor; v. D).

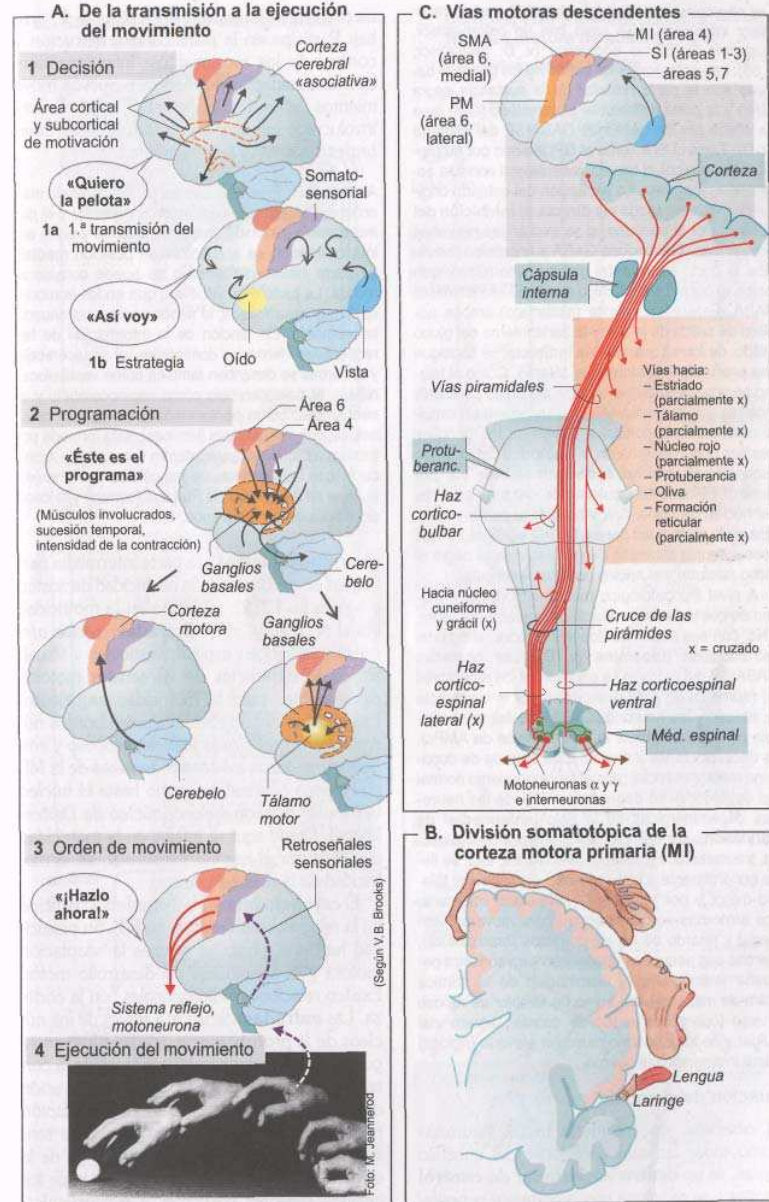


Tabla 12.8 Motricidad I

Las neuronas excitadas del estriado liberan el transmisor inhibitorio GABA junto con un cotransmisor, *sustancia P* (SP) o *encefalina* (v. D; transmisor, v. 55). Las **estaciones de salida** de los ganglios basales son la parte *reticular de la sustancia negra* (SNr) y la parte *interna del globo pálido* (GPi), que se inhibe por las neuronas GABA/SP del estriado (v. D). Tanto la SNr como el GPi inhiben por su parte (GABAérgica) el tálamo ventrolateral con alta actividad espontánea. La excitación del estriado origina, por la denominada **vía directa**, la **inhibición del tálamo**. Por el contrario, si se excitan las neuronas del estriado, liberándose GABA y encefalina, se inhibe la parte externa del globo pálido (GPe), que inhibe al núcleo subtalámico mediante el transmisor GABA. Este último excita (glutamato) ambos núcleos de salida de la SNr y la parte interna del globo pálido, de forma que, por **vía indirecta**, se consigue una **profunda inhibición del tálamo**. Como el tálamo se proyecta de nuevo hacia las áreas corticales motoras y la corteza prefrontal, se genera un circuito córtico-tálamo-cortical a través de los ganglios basales que interviene en la motricidad del músculo esquelético (**circuito esqueléticomotor** vía pu-tamen). El **circuito oculomotor** discurre a través del núcleo caudado, SNr y *colículo superior* y participa en la motricidad del ojo (v. 342 y 360). Las vías descendentes alcanzan desde la sustancia negra el techo (*tectum*) y el núcleo pontino peduncular.

A nivel fisiopatológico resulta importante el hecho de que la parte **compacta de la sustancia negra**, SNc, con sus neuronas dopaminérgicas, «irriga» al estriado con **dopamina** (v. D). Las neuronas GABA/SP del estriado se excitan por los receptores D_1 (aumento de AMPc), es decir, por la vía directa (v. antes); y las neuronas GABA/encefalina se inhiben por los receptores D_2 (disminución de AMPc), es decir, por la vía indirecta. Esta entrada de dopamina resulta esencial para el funcionamiento normal del estriado. Si se degeneran >70% de las neuronas dopaminérgicas de la SNc (enfermedad de Parkinson), por ejemplo, por predisposición genética, traumatismos (¡boxeo!), infecciones, etc., se llega generalmente a una **inhibición excesiva** del tálamo motor y por tanto de la **motricidad voluntaria**. Los **síntomas** son incapacidad para moverse (*acinesia*) y retardo de los movimientos (*bradicinesia*), marcha con pequeños pasos, escritura con letra pequeña (*micrografía*) y disminución de la mímica (cara cie máscara), así como un **tremor de reposo grueso** (con movimientos de «contar dinero» del pulgar y dedos), un tono muscular elevado (rigidez) y una inclinación del cuerpo.

Función del cerebelo

El cerebelo, que contiene tantas neuronas como todas las otras porciones del encéfalo juntas, es un **centro** importante de control motor y se relaciona con la corteza y la perife-

ria mediante aferencias y eferencias (v. F, arriba). Participa en la planificación, *ejecución* y con *tro* de los movimientos; interviene también en la adaptación motora a nuevos movimientos (*aprendizaje motor*). El cerebelo está involucrado además en otras *funciones cerebrales superiores* (atención, etc.).

Anatomía (v. F, arriba). Las partes del cerebelo más antiguas, el *arquicerebelo* (*nodulo y floculo*) y el *paleocerebelo* (pirámide, uvula, parafloclulo y parte del lóbulo anterior) se encuentran en posición **medial**. La parte *intermedia* también se puede considerar medial. La parte más «nueva», que en los hombres está muy desarrollada, el *neocerebelo*, está situada lateralmente. En función de la información de las respectivas eferencias dominantes, el *arquicerebelo* y el *vermis* se describen también como *vestibulo-cerebelo*, el *paleocerebelo* como *espinocerebelo* y el *neocerebelo* como *pontocerebelo*. La corteza cerebelosa, con sus pliegues (láminas), está formada por tres capas, que de fuera adentro son: la *capa molecular* (con las dendritas de las células de Purkinje), la *capa tie las células de Purkinje* (somas) y la *capa de las células de los granos*.

El **cerebelo medial** y la parte intermedia participan en el control de la motricidad de sostén y agarre (v. F1.2), así como en la motricidad visual (v. 342 y 360). Entradas: recibe *aferencias* de origen espinal, vestibular y visual, así como *eferencias* de las señales motoras descendentes para la motricidad esquelética. Las salidas del cerebelo discurren por los **núcleos intracerebelosos fastigio, globoso y emboliforme**, hasta los centros motores de la ME y el tronco cerebral, así como hasta el **núcleo vestibular** extracerebeloso (*núcleo de Deiters* lateral). Desde aquí se influye en la motricidad ocular y, por el haz vestibuloespinal, en la motricidad de la marcha y apoyo.

El **cerebelo lateral** (= hemisferio) participa en la programación motora (v. F3). Su plasticidad funcional posibilita además la adaptación motora y el aprendizaje del desarrollo motor. Existen relaciones bidireccionales con la corteza. Las entradas vienen a) a través de los **núcleos de la protuberancia** y de las **fibras musgosas**, de las correspondientes áreas de la corteza que intervienen en la fase de preparación de los movimientos (corteza de asociación premotora, parietal y prefrontal, corteza sensorimotora y visual), así como b) a través de la *oliva inferior* y las *fibras ascendentes* de los centros motores corticales y subcorticales.

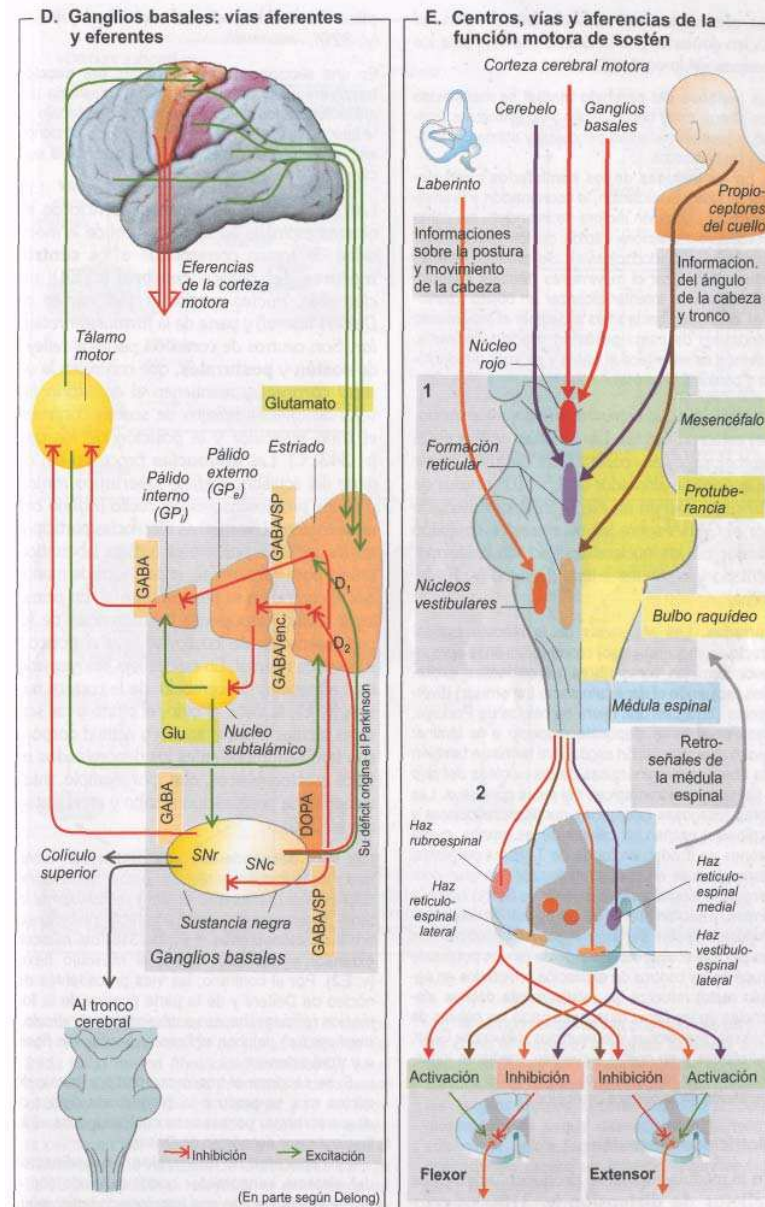


Tabla 12.9 Motricidad II

Las eferencias del cerebelo lateral salen del núcleo dentado, por el tálamo motor, hasta los campos de la corteza motora.

Las **lesiones del cerebelo medial** se manifiestan con alteraciones del equilibrio y oculomotoras (marco, náuseas, nistagmo pendular) y ataxia del tronco y de la marcha.

En las **lesiones de los hemisferios cerebelo-sos** se altera la iniciación, la coordinación y la finalización de la función motora de intención, así como la «desprogramación» rápida de los movimientos opuestos (= diadococinesia). Se produce temblor antes de finalizar el movimiento (*temblor intencional*), errores al intentar alcanzar un objeto (*disme-tría*), oscilación hacia atrás al detener el movimiento (*fenómeno de carga posterior*) y adiadococinesia. Además se entontece el habla y se vuelve monótona y pastosa (*disartria*).

En el cerebelo la estructura *fin*a y las conexiones están unificadas. Las salidas de la corteza cerebelosa están constituidas exclusivamente de axones de alrededor de $15 \cdot 10^6$ células de Purkinje. Tienen un efecto inhibitorio mediado por el GABA sobre las neuronas de conexión ulterior de los núcleos fastigio, emboliforme, dentado y vestibular lateral (Deiters) (v. F, derecha).

Entradas. Las aferencias de la médula espinal (tracto espinocerebeloso) conmutadas en la *oliva inferior* terminan como **fibras ascendentes** excitables (actuando el aspartato como transmisor) divergentes (1:15), en una hilera de células de Purkinje, transversalmente dispuesta respecto a la lámina: *centra tie estimulación sagital*. Ahi terminan también las fibras serotoninérgicas de los **núcleos del rafe** y las vías noradrenérgicas del **locus coeruleus**. Las fibras musgosas (aferencias puntinas, reticulares y espinales) excitan las células de los granos, cuyos axones se dividen en forma de T (*fibras paralelas*) disponiéndose en la capa molecular con gran convergencia longitudinal (alrededor de $10^5:1$) hacia la lámina, y excitan hileras de varios mm de células de Purkinje: *centro de estimulación longitudinal*. Se acepta que el sistema ascendente (en los puntos de cruce de los centros de excitación orientados en ángulo recto) refuerza las relativamente débiles aferencias de las fibras musgosas hacia las células de Purkinje. Numerosas interneuronas (células de Golgi, estrelladas y en cesta) aumentan, mediante inhibición lateral y retrógrada, el contraste del patrón de excitación en la corteza cerebelosa.

Motricidad de sostén

En la médula espinal se producen, además de **reflejos** de distensión (v. 316), los com-

plicados **reflejos de extensión y flexión** (v. 320).

En una sección medular (**parálisis por sección transversal**) se produce de forma transitoria una anulación de los reflejos periféricos por debajo de la lesión (*arreflexia, shock espinal*), que posteriormente vuelven a aparecer aunque persista la sección.

Los reflejos espinales están al servicio de los centros espinales (v. E). El control de la motricidad de sostén corresponde a los centros motores del tronco **cerebral** (v. E1): **núcleo rojo, núcleo vestibular** (del **núcleo de Deiters lateral**) y parte de la **formación reticular**. Son centros de conexión para los reflejos de sostén y posturales, que controlan la actitud *corporal* y mantienen el equilibrio (involuntario). Los reflejos de sostén controlan el tono muscular y la posición de los ojos (v. 343, C). Las afluencias proceden del órgano del equilibrio (**reflejo laberíntico tónico**) y de los propiosensores del cuello (**reflejo cervical tónico**). Las mismas aferencias participan en los **reflejos posturales** (reflejo laberíntico, reflejo postural cervical), encargados de mantener el cuerpo en su postura normal. En primer lugar, como respuesta a las aferencias de los propiosensores del cuello, se lleva el tronco a su postura normal. En este reflejo influyen además aferencias del cerebelo, de la corteza motora (v. C), la vista, el oído, el olfato y los sensores táctiles. Para el sostén y actitud corporal son también importantes los denominados reflejos estotocinéticos, que, por ejemplo, intervienen en la preparación al salto y en el nistagmo (v. 360).

Las **vías descendentes** que parten del **núcleo rojo** y de la **formación reticular bulbar** hacia la médula espinal (**haces rubrospinal y reticulospinal lateral**) tienen esencialmente un efecto inhibitorio sobre las motoneuronas α y γ (v. 316) del músculo extensor y excitador sobre el músculo flexor (v. E2). Por el contrario, las vías procedentes del núcleo de Deiters y de la parte pontina de la formación reticular (**haces vestibulospinal y reticulospinal medial**), inhiben el flexor y excitan las fibras α y γ del extensor.

Si se secciona el tronco cerebral por debajo del núcleo rojo, se produce la denominada **rigidez de descerebración**, porque entonces predomina el influjo extensor del núcleo de Deiters.

La **capacidad de integración** y coordinación del sistema sensoriomotor queda reflejada con el siguiente ejemplo de una jugadora de tenis: mien-

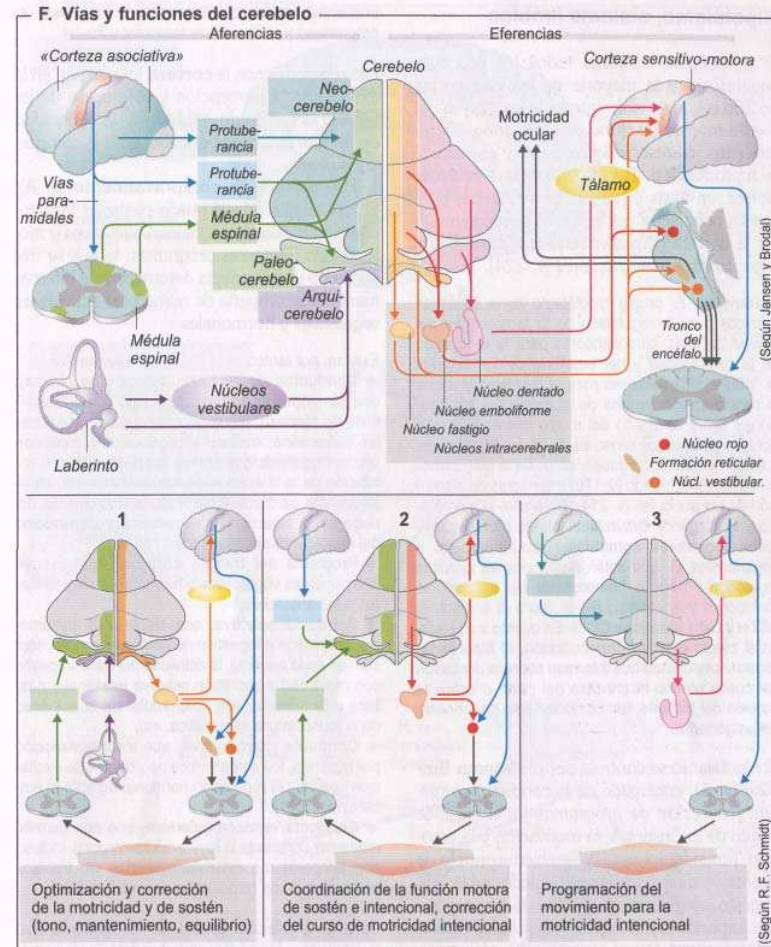


Tabla 12.10 Motricidad III

tras el contrario está sacando la pelota, el cuerpo se mueve en la dirección del punto teórico de llegada de la misma (**motricidad intencional**), en el que se debe mantener (**motricidad de sostén**) el apoyo correcto (pierna derecha) y el equilibrio (brazo izquierdo). La **motricidad visual** «mantiene» la pelota en «el ojo», la corteza visual analiza el movimiento y la velocidad de la pelota. La corteza cerebral «asociativa» proyecta el movimiento de devolver la pelota, teniendo en cuenta la pelota, la

red, el campo contrario y la posición del contrario, así como el retroceso al golpear la pelota que se debe compensar con movimientos de apoyo. Con las programaciones de movimientos del cerebelo y los ganglios basales, la corteza motora produce el movimiento de saque deseado, que permite no sólo que la pelota llegue al campo contrario, sino que además realice un trayecto tagencial («cortar») en rotación (**motricidad intencional rápida aprendida**).

Hipotálamo, sistema límbico

El hipotálamo coordina todos los procesos *vegetativos* y la mayoría de los endocrinos (v. 266 y ss.). Además integra la regulación del medio *interno*, el ritmo uigi/ia-sueño y el crecimiento, el *desarrollo corporal y anímico* y la reproducción. Recibe numerosas informaciones sensitivas y humorales (v. A). Las hormonas peptídicas, por ejemplo, pueden atravesar la barrera hematoencefálica a nivel de los órganos circunventriculares (v. 224).

Aferencias. El propio hipotálamo tiene sensores térmicos para la regulación de la *temperatura del cuerpo* (v. 224), osmosensores para la regulación de la *osmolalidad* y del *equilibrio de los líquidos* (v. 168) y glucosensores para el mantenimiento de la *concentración mínima de glucosa*. Las informaciones sobre el estado del medio interno le llegan por las neuronas de sensores de diferentes lugares, como, por ejemplo, termosensores de la piel, osmosensores en el hígado (v. 170) y sensores de distensión de las aurículas (v. 214). Para ello, el hipotálamo y los órganos circunventriculares tienen numerosos *receptores hormonales* (como cortisol o angiotensina II), que están dispuestos en circuitos reguladores para la *homeostasia del intercambio metabólico y energético* (p. ej., para el cortisol, la ACTH y CRH y leptina y CCK). En cuanto a su papel en el crecimiento y la reproducción, al hipotálamo llegan las neuronas que informan sobre la dilatación del cuello uterino al principio del parto o sobre la succión del lactante, así como *señales hormonales* de las gónadas.

El hipotálamo se controla por el sistema límbico (v. A), encargado de la conducta congénita (*«selección de programas»*) y el lugar de origen de los instintos, la motivación y la emoción (*«mundo interno»*). También controla la *expresión de las emociones* (miedo, rabia, ira, disgusto, alegría, felicidad, etc.), lo que supone una importante *producción de señales* para el entorno social. Por el contrario, los olores son señales que proceden del entorno, estrechamente relacionadas con el comportamiento, lo que en el lenguaje coloquial se expresa como *«ambiente familiar»* (no necesariamente una actitud de alarma) o *«no poder soportar el olor»* (¡alarma!).

El sistema límbico tiene una parte cortical (*hipocampo*, *circunvolución parahipocámpica*, *circunvolución cingular*, parte de la corteza olfatoria) y otra *subcortical* (*cuerno amigdalino*, *núcleos del septo*, *núcleo talámico anterior*). Las conexiones recíprocas se

encuentran en el hipotálamo lateral (*demanda de programas*) y en la corteza temporal y frontal.

Las relaciones con la **corteza** intervienen en la asociación de *percepción y valoración* de las señales del «mundo exterior» y la *capacidad de memoria*, tan importantes para el comportamiento.

Programas de comportamiento (v. A). El hipotálamo lateral puede controlar los procesos inferiores hormonales, vegetativos y motores con diferentes programas, lo que se traduce con una conducta determinada e internamente se acompaña de numerosas actividades vegetativas y hormonales.

Existen, por tanto:

» **Conductas de rechazo** (reacción de alarma), con componentes somáticos (actitud corporal y mimica de rechazo, huida o contraataque), hormonales (adrenalina, cortisol) y vegetativos (simpático): producción de ácidos grasos libres energéticos, inhibición de la liberación de insulina, aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, incremento del riego de la musculatura esquelética y disminución del riego del tracto gastrointestinal, etc. » Programa del trabajo **corporal**, que incluye componentes vegetativos y hormonales muy similares a los anteriores;

• **Conducta nutritiva**, que afecta a la alimentación, digestión e ingestión de líquidos (como buscar comida en la nevera), la actividad del parasimpático con movilidad y secreción reactiva intestinal y gástrica y la minimización posprandial de la actividad de la musculatura esquelética, etc.

• **Conducta reproductiva**, que incluye atracción por la pareja, los mecanismos neuronales de excitación sexual y la regulación hormonal durante el embarazo (v. 304).

» **Conducta termorreguladora**, que nos permite mantener constante la temperatura corporal, incluso con temperaturas externas extremas y/o trabajos corporales duros (producción de calor) (v. 224).

Para la regulación global de la conducta son importantes los sistemas de **vías monoaminérgicas** (neuronas noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotonérgicas), que parten del tronco del encéfalo hacia prácticamente todas las regiones cerebrales. El estímulo experimental del componente noradrenérgico origina un refuerzo positivo (produciendo satisfacción y recompensa), mientras que las neuronas serotonérgicas forman parte del «sistema de insatisfacción». Los sistemas monoaminérgicos también son puntos de aplicación de muchos psico/órmacos.

A. Sistema límbico e hipotálamo

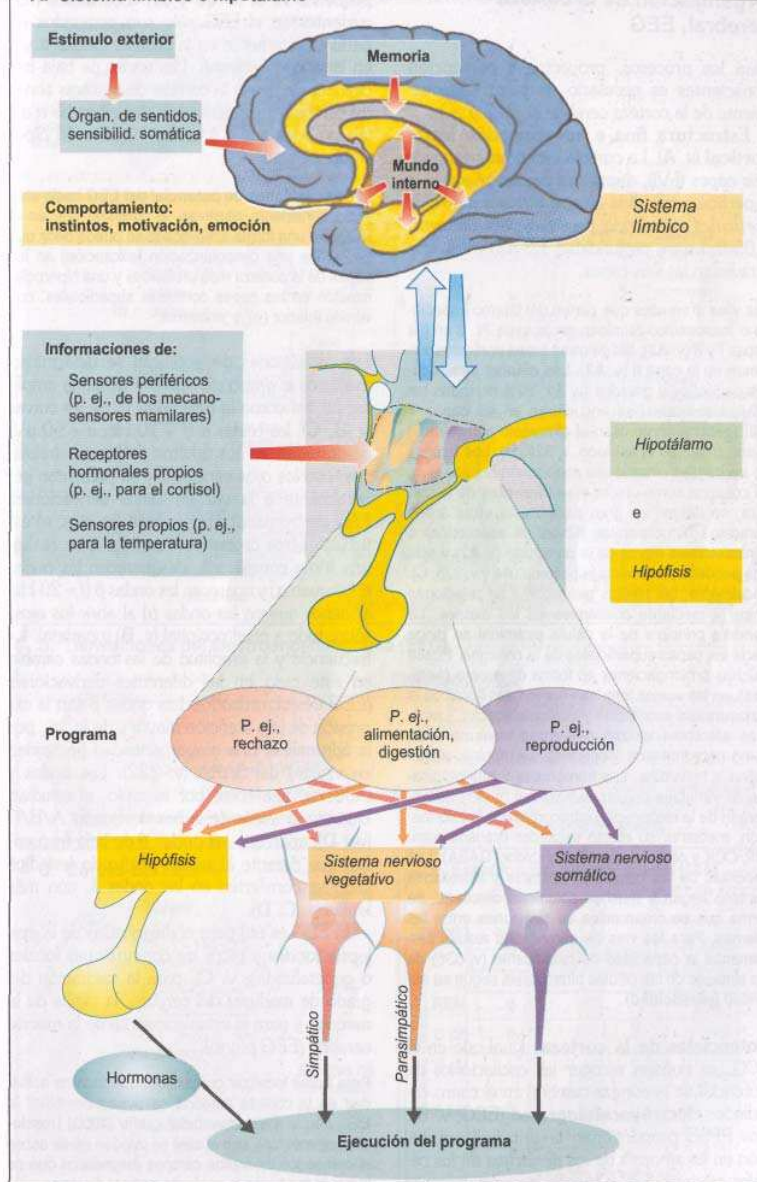


Tabla 12.11 Hipotálamo, sistema límbico

Organización de la corteza cerebral, EEG

Para los procesos, proyectos y percepción conscientes es necesario un buen funcionamiento de la corteza cerebral (v. 322 y ss.).

Estructura fina e interconexión intracortical (v. A). La corteza está compuesta por seis capas (IVI), dispuestas paralelamente a la superficie, y dividida en *columnas* o *módulos corticales* en sentido perpendicular (diámetro 0,05-0,3 mm, profundidad 1,3-4,5 mm), que atraviesan las seis capas.

Las **vías aferentes** que parten del tálamo específico o inespecífico terminan en la capa IV, y en las capas I y II (v. A3); las de otras áreas corticales terminan en la capa II (v. A2). Las **células piramidales** pequeñas y grandes (v. A1; 80% de todas las células corticales) se encuentran en las capas V y III (generalmente usan el glutamato como transmisor, p. ej., en el estriado, v. 325, D). Los **axones** de las células piramidales abandonan la capa 6 de su columna como únicas **vías eferentes** de la corteza; se dirigen en gran parte hacia otras áreas corticales homolaterales (fibras de asociación) o contralaterales (fibras de la comisura) (v. A2) y sólo una pequeña parte hacia la periferia (A4 y v. 325, C). Localmente, las células piramidales se relacionan entre sí mediante colaterales de los axones. La **dendrita principal** de la célula piramidal se dirige hacia las capas superficiales de la columna. Posee muchas prolongaciones en forma de espina (**espinas**), en las cuales terminan numerosas fibras de la comisura, de asociación y corticotalámicas. Las fibras aferentes utilizan diferentes **transmisores**, como noradrenalina, dopamina, serotonina, acetil-colina e histamina. Las numerosas y morfológicamente variables **células estrelladas** (v. A1) se encargan de la elaboración intracortical de la información, mediante su efecto excitador (transmisores: VIP, CCK y otros péptidos) o inhibitor (GABA). Las dendritas de las células piramidales y estrelladas también llegan a muchas columnas cercanas, de forma que se crean miles de relaciones entre las mismas. Para las vías de aprendizaje resulta fundamental la capacidad de modificarse (v. 336) de las sinapsis de las células piramidales según su actividad (**plasticidad**).

Potenciales de la corteza. Igual que en el ECG, se pueden recoger las oscilaciones de potencial de la corteza cerebral en el cuero cabelludo: electroencefalograma (EEG, v. B). Los PPSE proporcionan la principal aportación en las sinapsis de las **dendritas de las células piramidales**, y menos los relativamente

pequeños PPSI (v. 50 y ss.). Los ritmos más evidentes en el EEG sólo son generados en parte directamente en la corteza (ondas α y γ en la vida consciente). Las ondas de baja frecuencia «llegan» a la corteza desde otras zonas del cerebro (transmisión), como las ondas α del tálamo y las ondas θ probablemente del hipocampo.

Las **oscilaciones de potencial del EEG** hacia abajo se consideran positivas, al contrario que en el ECG. De una forma simplificada se puede decir que se origina una despolarización (excitación) en las capas de la corteza más profundas y una hiperpolarización en las capas corticales superficiales, con vértice inferior (+), y viceversa.

Las oscilaciones de potencial se determinan mediante el grado de **vigilia** y varían la amplitud (a), así como la frecuencia (f) de las curvas (v. B, C); las ondas α ($f = 10$ Hz; $a = 50$ μ V) predominan en los adultos despiertos (relajados, con los ojos cerrados) y se presentan generalmente a la vez en varias derivaciones: **EEG sincronizado**. Si se abren los ojos, se estimulan otros órganos sensoriales o se realiza una suma complicada, desaparecen las ondas α (bloqueo α) y aparecen las ondas β ($f = 20$ Hz, a menor que en las ondas α) al abrir los ojos, sobre todo a nivel occipital (v. B) y parietal. La frecuencia y la amplitud de las ondas cambia en este caso en las diferentes derivaciones (**EEG desincronizado**). Las ondas β son la expresión de una atención mayor y de (p. ej., por la adrenalina) una mayor actividad («actividad en vigilia») del SARA (v. 322). Las ondas γ (>30 Hz) aparecen, por ejemplo, al estudiar. Durante el sueño (estadios del sueño A/B/C [ver D]) aparecen las ondas θ de baja frecuencia, que durante el sueño **profundo** (estadios D/E) se convierten en las ondas δ , aún más lentas (v. C, D).

El EEG es útil para el diagnóstico de la epilepsia (ondas y **picos de convulsiones** locales o generalizadas; v. C), para la valoración del grado de madurez del cerebro, la vigilia de la narcosis y para el establecimiento de la muerte cerebral (**EEG plano**).

Para poder localizar con exactitud el foco de actividad en la corteza cerebral se puede combinar el EEG con la magnetoencefalografía (**MEG**) (resolución milimétrica), con el cual se pueden medir sobre el cráneo los diminutos **campos magnéticos** que se inducen mediante la corriente cortical de iones.

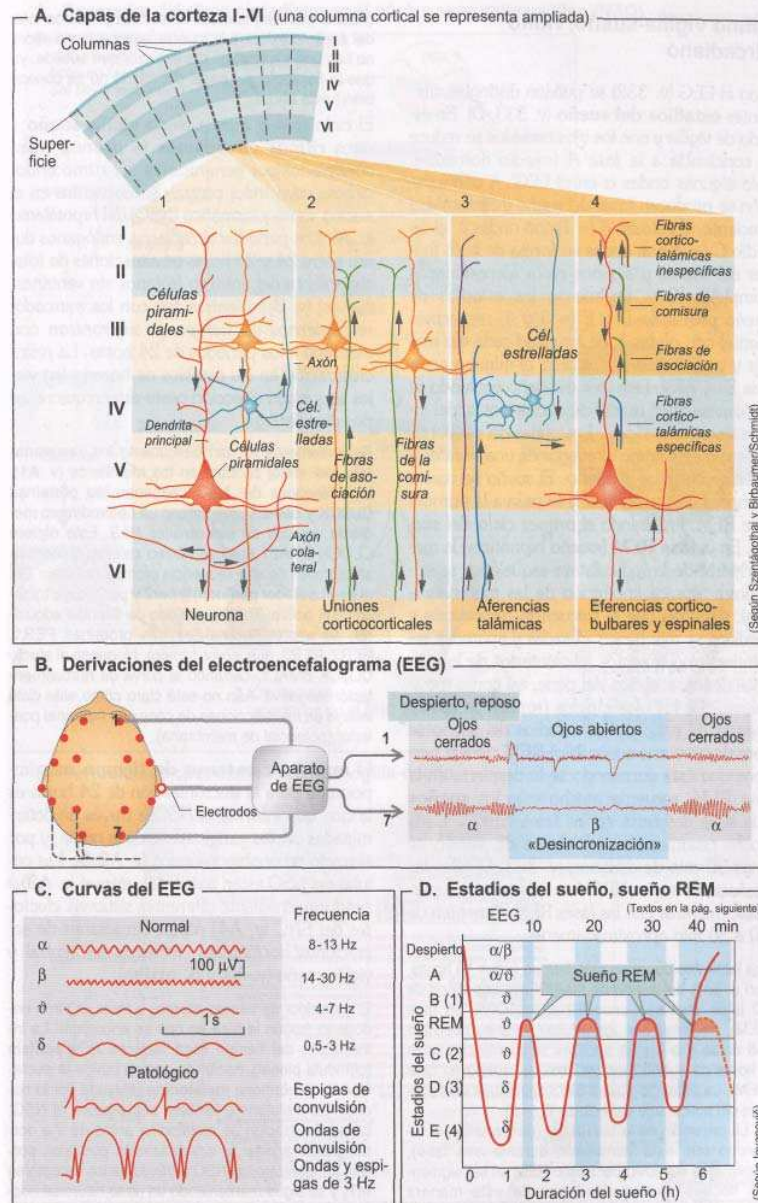


Tabla 12.12 Organización de la corteza cerebral, EEG

Ritmo vigilia-sueño, ritmo circadiano

Con el EEG (v. 332) se pueden distinguir diferentes estadios del **sueño** (v. 333, D). En estado de vigilia y con los ojos cerrados se reduce la conciencia a la **fase A** («medio dormido»); sólo algunas ondas α en el EEG. A continuación se producen fases del sueño de intensidad creciente, el estadio B (= 1) con ondas Θ , el estadio C (= 2) con ondas en forma de huso (husos del sueño) y algunos picos (denominados complejos K) y, finalmente, los estadios de sueño profundo D y Σ (= 3 y 4, respectivamente) con ondas δ , de amplitud cada vez mayor y cuya frecuencia alcanza el mínimo en la fase E (v. 333). Esta fase de sueño profundo se denomina SWS (sueño de ondas lentas, del inglés *slow wave sleep*). Las ondas del despertar alcanzan el máximo alrededor de una hora después de conciliar el sueño. El sueño se vuelve entonces más superficial y se pasa a la primera fase REM, finalizando el **primer ciclo del sueño**. En la **fase REM** («sueño hipnótico») la mayor parte de la musculatura esquelética se encuentra atónica (inhibición de las motoneuronas), mientras que la frecuencia respiratoria y cardíaca se mantienen elevadas y aparecen repentinos movimientos involuntarios de la cara y los dedos, erección del pene, así como movimientos de los ojos rápidos (*rapid eye movements*). El resto de los estadios del sueño se consideran como sueño N(o)-REM. Si a la persona que está durmiendo se le despierta en la fase REM, recuerda mucho más los **sueños** que si se despierta en las fases NREM. Cada noche pasamos por **4-5 ciclos de sueño** de unos 90 min de duración (v. 333, D). Por las mañanas el sueño NREM es **más** corto y superficial, mientras que las fases **REM** aumentan de 10 a 30 min aproximadamente.

Los lactantes duermen más tiempo (unas 16 horas, con el 50% del sueño de fase REM). Los niños de 10 años duermen unas 10 horas (20% de fase REM), mientras que los adultos jóvenes duermen 7-8 horas y a los 50 años es suficiente con unas 6 horas de sueño (con un 20% del sueño en fase REM). La parte del sueño SWS disminuye en beneficio del porcentaje del estadio C (= 2).

La privación de la fase REM (despertando al individuo que está durmiendo durante esa fase), aumenta la duración del sueño REM en las siguientes noches, «recuperándose» de esta manera ostensiblemente el mismo. Los 2-3 primeros ciclos

(sueño nuclear) son **esenciales**. La privación total del sueño conduce a la muerte, aunque hasta ahora no hay una explicación clara de por qué sucede, ya que la fisiología del papel del sueño no se conoce bien hasta ahora.

El ciclo más o menos diario vigilia-sueño y otros ritmos circadianos (= diurnos) están controlados por **generadores del ritmo endógenos**, cuyo «reloj central» se encuentra en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo (v. A). Los periodos circadianos endógenos duran entre 24 y 25 horas en situaciones de total aislamiento del entorno (sótanos sin ventanas, cuevas) (v. B), mientras que con los **marcadores externos de tiempo** se sincronizan con exactitud a los periodos de 24 horas. La resincronización en los cambios de horario (en viajes largos con dirección oeste-este) requiere varios días (*jetlag*).

Recientemente se han descubierto los «engranajes» del «reloj central» en los mamíferos (v. A1). Las neuronas del NSQ contienen las proteínas CLOCK y BMAL1, que forman un heterodímero mediante enlaces de sus ámbitos PAS. Este dímero CLOCK-BMAL1 llega al núcleo celular, uniéndose ahí a través de una secuencia promotora («caja E») al gen oscilador *per*(*iodo*), *per*2 y *per*3, cuya transcripción activa. Tras un período de latencia adquieren su expresión final las tres proteínas PER1, PER2, PER3, que, como trimero, bloquean el efecto CLOCK-BMAL1, cerrando la curva de retroalimentación negativa. Aún no está claro cómo este ciclo influye en las reacciones de conexión neuronal posterior (potencial de membrana).

El marcador externo de tiempo más importante para la sincronización de 24 horas es la **luz**, que informa al NSQ a través de determinadas células ganglionares de la retina, y por el tracto retinohipotalámico (v. A2,3). Las células del NSQ están acopladas entre sí (v. A3) y producen mediante diferentes sistemas efectores del SNC (v. A4) ritmos circadianos de secreciones hormonales, temperatura central y vigilia-sueño (v. A5 y B, arriba).

El marcador de tiempo acelera o frena el ritmo endógeno, según la fase en que se encuentre. La información del tiempo llega también a la epífisis (glándula pineal), haciendo que se inhiba la secreción de la hormona melatonina (elevada por la noche). La melatonina también actúa sobre el NSQ. La administración de melatonina antes de ir a dormir puede acortar la sincronización posterior, porque tranquiliza a los NSQ a través de los receptores MT_2 y se sigue manteniendo un ritmo neuronal nocturno (salvo con luz).

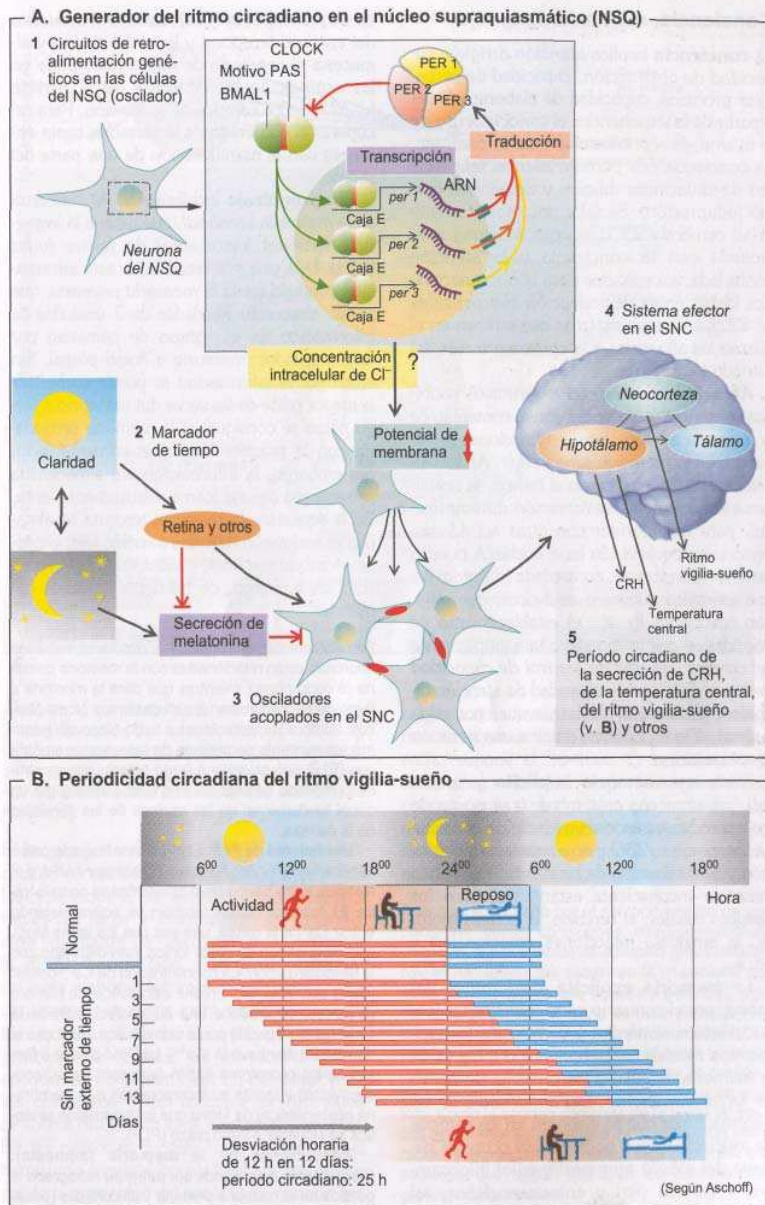
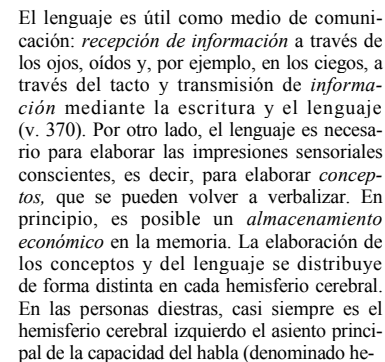


Tabla 12.13 Ritmos circadianos

La **memoria** explícita (*declarativa, del saber*), por el contrario, almacena hechos (conocimientos semánticos) y vivencias (conocimientos episódicos) (si han vivido a través de la memoria dirigida) y los presenta de nuevo de forma consciente. Del *almacenaje* de las informaciones que se elaboran en los campos de asociación uni y polimodal se ocupa el sistema del *lóbulo temporal medial* (hipocampo, y corteza peri y entorinencefálica, así

Alteraciones de la memoria (amnesia). Clínicamente se entiende por *amnesia retrógrada* la pérdida de la memoria primaria y dificultades (pasa-



Esto queda ilustrado por el comportamiento de los pacientes cuyas conexiones interhemisféricas (como en algunos casos de epilepsia faja intratable) se han tenido que seccionar. Si un paciente de estas características (de «cerebro partido»), por ejemplo, palpa con la mano derecha (información en el hemisferio cerebral izquierdo) un objeto, lo puede nombrar verbalmente. Si lo toca con la mano izquierda (hemisferio derecho), esto no es posible, sin embargo puede mostrar un objeto similar en una foto. Como la sección completa de la unión de ambos hemisferios se acompaña de muchas otras alteraciones graves, sólo se realiza esta operación en pacientes que cursan con crisis de convulsiones graves, no controlables.

337

Glia

El SNC contiene alrededor de 10^{11} células nerviosas y 10 veces **más células de la glía** (o/i-godendrocitos, astrocitos, *células endoteliales* y microglía, v. A). Los oligodendrocitos (ODZ) constituyen la vaina mielinica de los axones centrales (v. A).

Los astrocitos (AC) se ocupan de la homeostasia del H^+ y K^+ extracelular en el SNC: en la excitación de alta frecuencia, las neuronas sueltan iones K^+ (v. B) y los astrocitos los captan para evitar una concentración elevada de K^+ intersticial y por tanto una despolarización no deseada de las neuronas (ecuación de Nernst; v. 32, ecuación 1.18). Lo mismo sirve para los iones H^+ . Como los astrocitos están relacionados entre sí mediante uniones «en hendidura» (v. 16 y s.), se pueden transmitir sobre la carga de K^+ o de H^+ entre ellos (v. B).

Los astrocitos intervienen en la protección de las sinapsis, y evitan que el transmisor liberado llegue a otras sinapsis. Además *absorben transmisor*. El glutamato (Glu) se transforma intracelularmente en glutamina ($GluNH_2$) y se reexporta, absorbiéndolo otra vez las células nerviosas y convirtiéndose de nuevo en glutamato (*reciclaje del transmisor*; v. B).

Algunos astrocitos tienen, por una parte, **receptores para el transmisor** (el Glu, p. ej., provoca una onda de Ca^{2+} que se transmite de astrocito a astrocito) y, por otra, están en condiciones de alterar la concentración de Ca^{2+} en el citoplasma de la neurona, de manera que ambos tipos de células «hablan» entre ellas de forma manifiesta. Los astrocitos permiten también el transporte de sustancias entre los capilares sanguíneos y las neuronas y se ocupan de la *homeostasia energética* de las células nerviosas mediante la síntesis y el catabolismo del glucógeno. Durante el desarrollo embrionario precoz, las largas prolongaciones de los astrocitos sirven de *gula* a las células nerviosas indiferenciadas en su migración hasta su destino definitivo. Las células de la glía también controlan en parte la expresión genética en las uniones de las células nerviosas necesaria en el desarrollo del SNC, mediante los factores de crecimiento (NGF = factor de crecimiento neural, *nerve growth factor*; BDNF = factor de crecimiento derivado del encéfalo, *brain-derived GF*; GDNF = factor neurotrópico derivado de líneas de células giales, *glial cell line-derived neurotrophic factor*), siendo también el GDNF un factor trópico para las neuronas maduras.

En el caso de infecciones o lesiones del SNC, la microglía inmunocompetente (v. A) tiene las mismas funciones que los macrófagos fuera del SNC (v. 94 y ss.). Las **células endoteliales** revisten las cavidades internas del SNC (v. A). Las células de la glía tienen capacidad de dividirse y pueden formar **cicatrices** (posible foco de epilepsia) y **tumores** (glioma).

Sentido del gusto

Continuamente (se reponen cada dos semanas aproximadamente) se forman grupos de 50-100 **células sensoriales secundarias** linguales en cada uno de los casi 5.000 botones gustativos (v. D). La estimulación de los sensores se transmite por las terminaciones de los pares craneales VII, IX y X y posteriormente se interconexiona en el núcleo del tracto solitario y llegan mediante convergencias superiores a) a la circunvolución poscentral a través del tálamo (v. 323, B, lengua) y b) al hipotálamo y al sistema límbico a través de la protuberancia (v. C).

Además de las cualidades gustativas habituales (*dulce, salado, ácido, amargo*), para las cuales existen sensores distribuidos en diferentes densidades por toda la lengua, existe también la cualidad *Umami* que se produce por acción del glutamato-L-monosódico (GMS), y que aparece en los alimentos ricos en proteínas.

Sobre los **sensores** gustativos se sabe lo siguiente: los cationes (Na^+ , K^+ y otros) saben **salado**, jugando también su papel los aniones presentes. El sodio, por ejemplo, entra por el canal del sodio en la célula sensorial y la despolariza. **Ácido**: los iones H^+ cierran el canal del K^+ , produciendo igualmente una despolarización. **Amargo**: una gran familia de genes (>50 genes) codifica un arsenal de sensores de sustancias amargas. La célula sensorial expresa la mayoría de las proteínas del sensor específicas para determinadas sustancias, siendo ésta sensible a todas las sustancias amargas. La información transmitida (por la proteína *G a-gustadina*) es, en cualquier caso, solo «amargo», es decir, se trata de una señal de alarma (v. más adelante), pero no dice nada sobre el tipo de sustancia amarga. **Umami**: algunas células gustativas contienen un sensor de glutamato metabotrópico (mGluR4), cuya estimulación disminuye la concentración de AMPc citoplasmático y para su activación requiere una concentración de GMS más alta que los receptores mGluR4 del cerebro.

Umbral. Los **umbrales de identificación** (mol/l) para el sulfato de cinina y la sacarina ascienden a 10^{-5} , para el HCl a 10^{-3} , para el azúcar de caña y NaCl a 10^{-2} . El **umbral diferencial de intensidad relativo** $\Delta I/I$ (v. 352) asciende a 0,20. La **concentración de sustancias** determina si el sabor es agradable o no (v. E). Para la adaptación ver página 341, C. Entre las funciones del sentido del gusto se incluyen también el **control del alimento** (sabor malo o amargo [umbral bajo!]; advierte que generalmente es venenoso) y la **producción de secreción salival y de jugos gástricos** (v. 236 y 242).

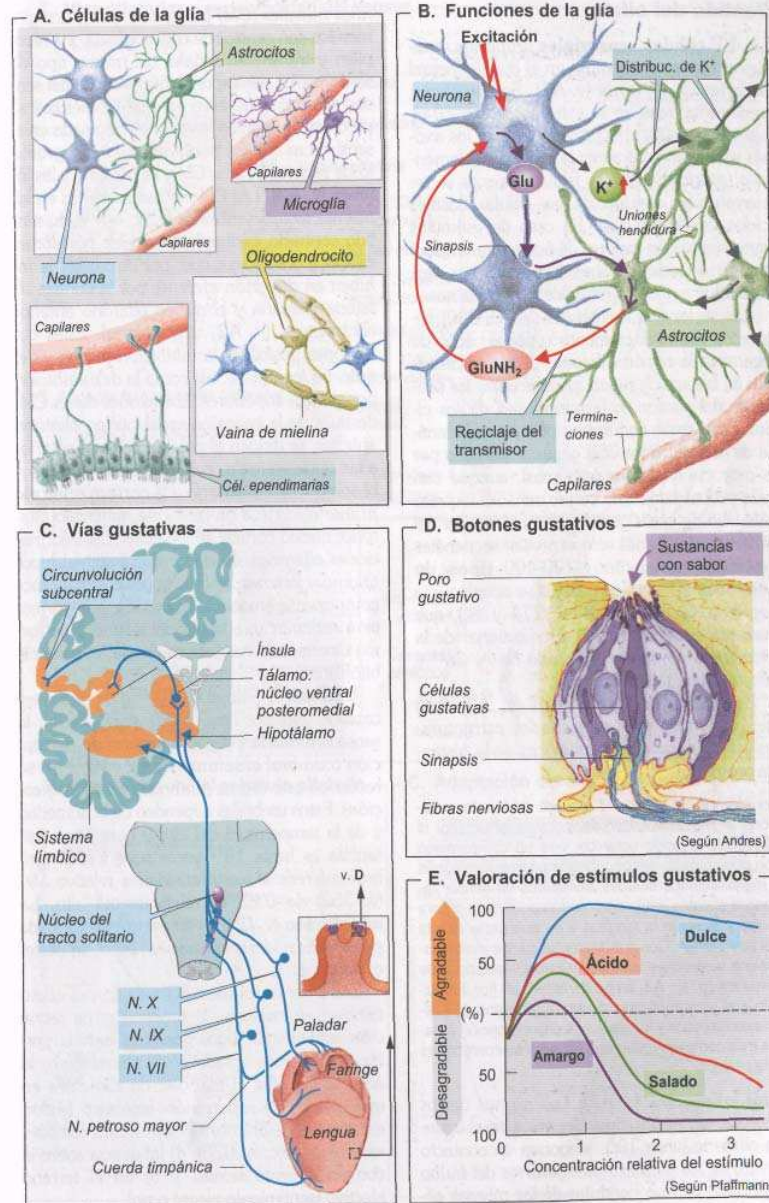


Tabla 12.15 Glia, sentido del gusto

Sentido del olfato

Las 10^7 células sensoriales primarias sensibles al olor se encuentran en el epitelio neural de la región *olfatoria* (v. A1). Son bipolares; su dendrita tiene en su extremo de 5 a 20 cilios cubiertos de moco, mientras que los axones se dirigen centralmente en haces (*filamento olfatorio*) (v. A1,2). Estas neuronas se renuevan por división de las células basales (ciclos de 30-60 días). En caso de estímulos agresivos (como vapores de ácido o amoníaco) también reaccionan otras *terminaciones nerviosas libres* (n. trigémino) de la mucosa nasal.

Las sustancias aromáticas (M_r 15-300) llegan con el aire (incrementado por el hecho de aspirar) a la región olfatoria, donde se disuelven en la capa de moco, para alcanzar las proteínas del sensor en la *membrana de los cilios*. Éstas están codificadas por una gran familia de genes (500 a 750 genes, repartidos por la mayoría de los cromosomas), aunque con toda probabilidad una *célula sensora* expresa sólo uno de estos genes. Como alrededor del 40% de estos genes sólo expresan secuencias parciales, existen unos 200-400 tipos de **sensores** en humanos. Éstos se acoplan a la *proteína* G_8 (= G_{olf}) (B, v. 274 y ss.), que aumenta la conductividad a los cationes de la membrana del sensor, entrando Na^+ y Ca^{2+} y despolarizando la membrana.

Especificidad del sensor (v. A3). Los sensores reconocen *propiedades estructurales moleculares muy específicas* de la sustancia aromática.

Por ejemplo, el sensor 17 clonado de la rata, reacciona al n-octanal aldehído, pero no al octanol ni alaldehído o ácido octánico, que en comparación con el n-octanal, dispone de dos grupos metilo más o menos. En los enlaces aromáticos un sensor reconoce si éstos están en posición *orto*, *meta* o *para* y otro y también la longitud y en qué parte exacta del anillo están. Con sus diferentes partes moleculares una sustancia aromática estimula varios tipos de sensores (p. ej., A3, arriba derecha). La flor del jazmín o el vino contienen docenas o cientos de sustancias olorosas y su aroma es una sensación todavía más compleja (integrada en las áreas cerebrales olfatorias).

Vías olfatorias (v. A2). Los axones de los sensores del mismo tipo, dispersos en el epitelio olfatorio (unos 10^3), se ponen en contacto dentro de los *glomérulos olfatorios* del *bulbo olfatorio*, con las dendritas de las mismas cé-

lulas *mitrôles* (CM) y en *pinzel* (CP). Los glomérulos son centros de convergencia que recopilan y transmiten señales del mismo tipo de sensores. La correspondiente proteína del sensor determina también en qué glomérulos se produce la unión de los axones originada en el sensor. Las *células periglomerulares* y *granulosas* relacionan a las CM y CP entre sí y las inhiben (v. A2). Las CM ejercen su efecto en las mismas sinapsis *inversas* (v. A, «+/-»), en sentido contrario excitando las células periglomerulares y granulosas, que, por otro lado, se inhiben en *dirección eferente* por la corteza olfatoria primaria y el núcleo olfatorio anterior contralateral (v. A2, vías violetas). Estas conexiones posibilitan la *inhibición propia* y *del entorno* (contraste), así como la *desinhibición* por centros superiores. Los axones de las CM, después de la conexión en el núcleo olfatorio anterior, se dirigen a) por la comisura anterior a las células mitrales del *bulbo contralateral* y b) como *tracto olfatorio* a la corteza olfatoria *primaria* (corteza prepiriforme, tubérculo olfatorio, núcleo cortical amigdalino). Las informaciones olfatorias ahí elaboradas llegan al *hipotálamo* y sistema *límbico* (núcleo amigdalino: componente emocional!, v. 330), a la *formación reticular* y, a través del tálamo o de forma directa, a la neocorteza (ínsula, corteza orbitofrontal).

Umbral. Sólo el $4 \cdot 10^{-5}$ g de metilmercaptano (ajo) por litro de aire para percibir la sensación «huele a algo» (= *umbral de percepción o umbral absoluto*). Con $2 \cdot 10^{-13}$ g/l se reconoce este aroma (*umbrales de identificación*). Estos umbrales dependen de la humedad y de la temperatura del aire y para otras sustancias es hasta 10^{10} veces superior. El *umbral diferencial de intensidades* relativo $\Delta I/I$ (v. 352) de 0,25 es relativamente alto. La adaptación (v. C) está en parte condicionada por el sensor (desensibilización) pero, en parte, es neuronal.

Entre las funciones del sentido del olfato también se incluyen: 1) producción de secreción *salival* y de jugos gástricos ante la percepción olorosa agradable de alimentos, y la advertencia ante el mal olor de alimentos en mal estado; 2) supervisión *higiénica* (sudor, excrementos); 3) información socio/ «familiar», «enemigo», etc. (v. 330); 4) influencia sobre el comportamiento sexual, y 5) en el terreno afectivo (sentimiento alegre o no).

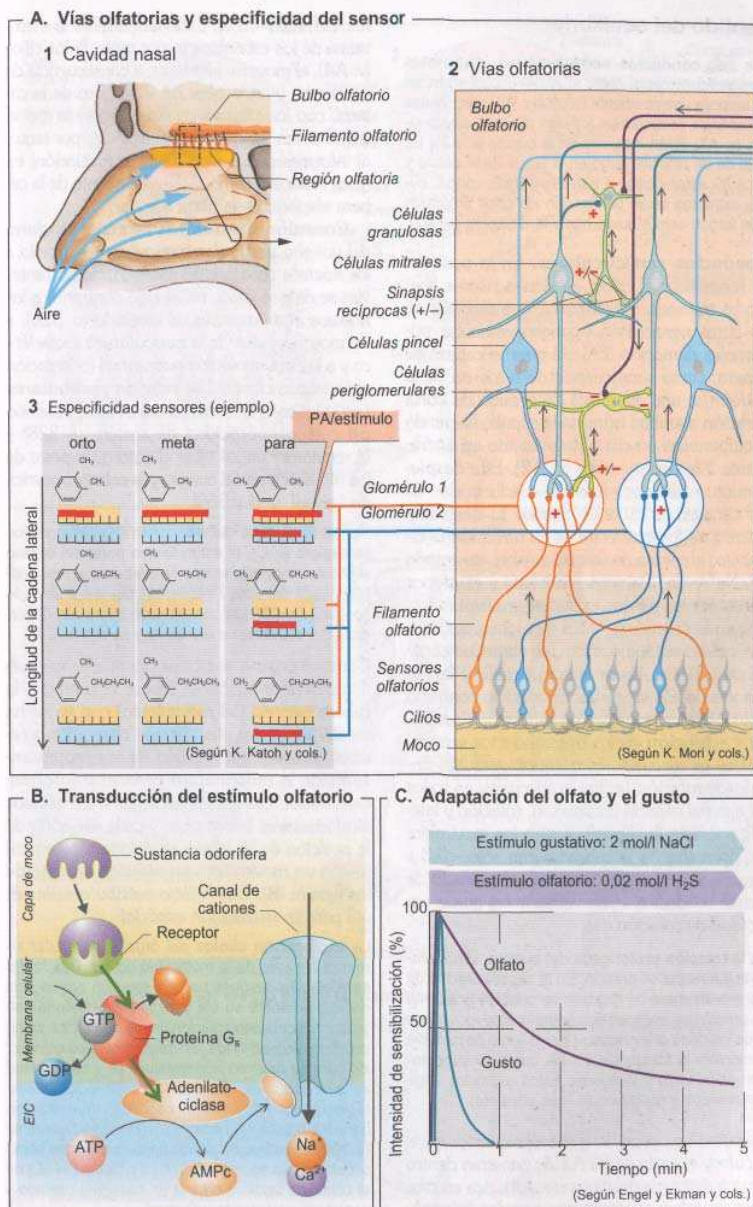


Tabla 12.16 Sentido del olfato

Sentido del equilibrio

Los tres conductos semicirculares, dispuestos perpendicularmente entre sí (v. A1), contienen en su *ampolla* una pendiente (cresta, v. A2) con células sensoriales secundarias (*células pilosas*), cuyos cilios (v. A3) están incluidos en la cúpula (v. A2). Se trata de un *cinocilio* largo en el borde de la célula y unos 80 *estereocilios* o *estereovilli* más cortos, cuyos extremos están unidos con los cilios próximos más largos con la punta hacia la *izquierda* (v. A3).

Conductos semicirculares. En la posición de reposo de los cilios, las células pilosas liberan ya transmisor (glutamato), que produce en las fibras nerviosas del ganglio vestibular potenciales de acción (PA). Al girar la cabeza se genera, como consecuencia de la inercia de la *endolinfa*, una diferencia de presión de corta duración a ambos lados de la cúpula, haciendo protuberancia en ella y desplazando así ligeramente a los *estereocilios* (v. A2). Este *desplazamiento recíproco* altera la conductividad de los canales de cationes ciliares. El *desplazamiento de los estereocilios en dirección al cinocilio* aumenta la conductividad, entrando K^+ , Na^+ y Ca^{2+} (entre la endolinfa y el interior de las células pilosas existe un gradiente electroquímico mayor para los tres iones, v. 366). Las células se despolarizan, se abren los canales de Ca^{2+} , se libera más glutamato y la frecuencia del PA se eleva. Sucederá lo contrario si los cilios se desplazan en la dirección contraria. La función de los tres conductos semicirculares es *registrar las aceleraciones del ángulo* (de rotación) (estímulo adecuado) en todos los ejes del espacio (inclinación, rotación y lateralización de la cabeza). Como los movimientos normales de la cabeza duran sólo $<0,3$ s (aceleración $\Rightarrow$ desaceleración), el estímulo de dichos conductos se transmite antes que la *velocidad* de rotación.

En la rotación prolongada del cuerpo, desaparece la diferencia de presión. En la desaceleración de los movimientos de rotación se crea un gradiente de presión en la dirección contraria: si el movimiento de los cilios al empezar el movimiento de rotación aumentara la frecuencia del PA, con la desaceleración disminuiría y viceversa. Estos estímulos originan mareos y nistagmo (v. más adelante).

Mácula. Los cilios de la mácula situados en el *sáculo* y el *utrículo* (v. A1,4) penetran dentro de una sustancia gelatinosa (v. A4), rica en cristales de calcio relativamente pesados (estaioi-

tos, densidad = 3,0). Éstos desplazan a la membrana de los estatolitos y, por tanto, a los cilios (v. A4), al moverse la cabeza, a consecuencia de su inercia, y en la posición de reposo de la cabeza, con los cambios de dirección de la gravedad. Las funciones de la mácula, son, por tanto, a) informar de los movimientos (traslación) en *línea recta*, así como b) del alejamiento de la cabeza respecto de la perpendicular.

Conexión centred. Las neuronas bipolares del ganglio vestibular transmiten el estímulo a los *núcleos vestibulares* (v. A, B). Importantes vías se dirigen desde allí al lado contrario, a los núcleos oculomotores, al *cerebro* (v. 326), a las motoneuronas de la musculatura *esquelética* y a la circunvolución poscentra (orientación espacial consciente). Los *reflejos vestibulares* son útiles para a) el mantenimiento del equilibrio del cuerpo (motricidad de sostén, v. 328) y b) «mantener en los ojos» el entorno a pesar de los movimientos del cuerpo y la cabeza (motricidad visual, v. B y 360).

Por ejemplo, si se hace bascular a la persona que se explora (v. C), el estímulo que parte del órgano vestibular origina la extensión del brazo y muslo sobre el lado del apoyo y la flexión del brazo del lado contrario (v. C2). Un paciente con alteración del órgano del equilibrio no reacciona y se cae (v. C3).

Como el órgano vestibular por sí solo no puede diferenciar si sólo se mueve el cuerpo o la cabeza (sentido del movimiento) o si ya se ha movido (postura), los *núcleos vestibulares* reciben también información de los *propiosensores* de la musculatura *cervical* e *información visual*. Las *eferencias* llegan a los núcleos oculomotores *bilaterales*, y cada variación de la posición de la cabeza se corrige rápidamente con un movimiento en sentido contrario de los ojos (v. B). Este *reflejo vestibuloocular* es útil para la *orientación espacial*.

La exploración clínica del órgano vestibular se realiza a través de la motricidad ocular. Tras la desaceleración después de una rotación prolongada del cuerpo sobre su eje vertical (silla giratoria), se produce, por la estimulación de los conductos semicirculares horizontales, un nistagmo *posrotatorio*: los ojos se mueven horizontalmente y con lentitud en la dirección del giro para, a continuación, volver rápidamente hacia atrás, es decir, una rotación derecha origina un nistagmo izquierdo y viceversa (v. 360). El estímulo calórico de los conductos semicirculares con agua fría (30°C) o caliente (44°C) en el conducto auditivo origina un *nistagmo calórico* y permite la exploración unilateral.

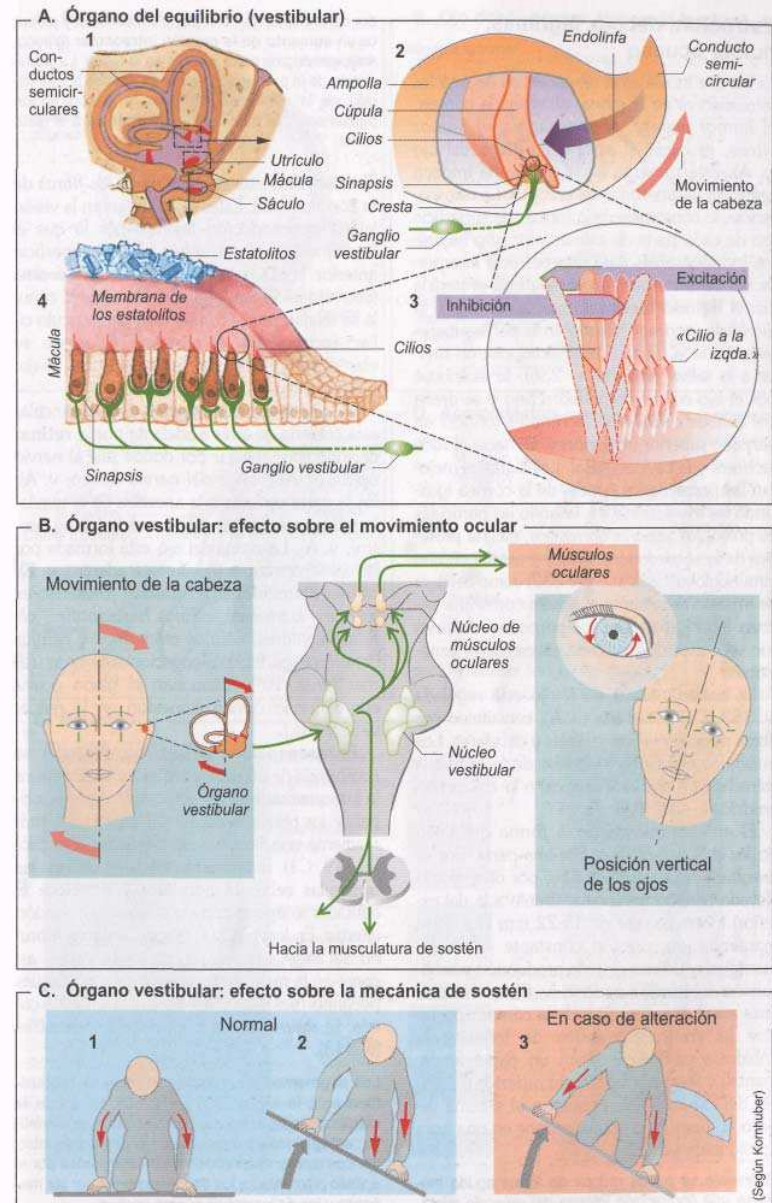


Tabla 12.17 Sentido del equilibrio

Estructura del ojo, lágrimas, humor acuoso

La luz que incide en el ojo, antes de llegar a los fotosensores de la retina, atraviesa la **córnea**, el **humor acuoso**, el **cristalino** y el **humor vítreo**, es decir, el **aparato óptico** del ojo (v. A). Éste proyecta en la retina una **imagen reducida (e invertida)** del entorno. La transparencia, la constancia de la forma y la superficie lisa de cada parte de este aparato son requisitos indispensables para una perfecta interpretación de la imagen. La córnea está protegida por el líquido **lacrimal**, que se secreta en la **glándula lacrimal** (situada en la parte superoexterna de la órbita ocular) (composición similar a la saliva primaria; v. 236), se distribuye por el ojo con el **parpadeo** reflejo y se drena por ambos **conductos lacrimales** (orificio en párpado superior e inferior; v. B) hacia el **saco lacrimal** y la cavidad nasal. Las lágrimas mejoran las propiedades ópticas de la córnea igualando las irregularidades, lavando las partículas de polvo, los vapores corrosivos, etc., la protección de la sequedad (opacidad) y contienen una inmunoglobulina A (v. 98 y 232) como defensa de irritaciones y también actúan como una película lubricante para los párpados. Además son un conocido medio de expresión de emociones.

La entrada de luz en el ojo está regulada (v. 353, CI) por el iris (v. A), constituido por fibras musculares lisas radiales y circulares. Los **músculos esfínter y dilatador de la pupila** la estrechan (mios/s; colinérgica) o la ensanchan (**midriasis**; adrenérgica).

El **mantenimiento de la forma** del globo ocular está garantizado, por una parte, por su envoltura (esclerótica; v. A) y, por otra, por la elevada presión intraocular (frente a la del exterior) (normalmente de 15-22 mm Hg). Para mantener una presión constante es fundamental el equilibrio entre la producción y la absorción del **humor acuoso** (v. C), que se produce en el **proceso ciliar** de la cámara posterior (el transporte activo de iones y la anhidrasa carbónica tienen un papel fundamental) y fluye por la cámara anterior y a través del conducto de **Schlemm** al sistema venoso. El humor acuoso se repone en una hora aproximadamente.

El drenaje se puede reducir de forma aguda mediante una contracción intensa del músculo dilata-

dor de la pupila que comprime el conducto y produce un **aumento de la presión intraocular (glaucoma)**, que origina dolor y lesión en la retina. La disminución de la producción de humor acuoso por inhibición de la anhidrasa carbónica y la contracción pupilar son dos medidas terapéuticas para el glaucoma.

El cristalino está suspendido en las **línfas** de la **zónula** (v. C). Éstas se contraen en la visión lejana (acomodación **lejana**), por lo que el cristalino se aplanan, sobre todo la superficie anterior (v. D, arriba). En la visión cercana (acomodación **cercana**), las fibras de la zónula se relajan por la contracción del músculo ciliar, recuperando el cristalino de nuevo su elasticidad y su forma original (v. D, abajo, y 346).

La cara interna de la pared del globo ocular está cubierta de atrás a adelante por la retina, dejando libre el lugar por donde sale el nervio óptico (v. A) (**papila del nervio óptico**; v. A). En la parte opuesta a la apertura de la pupila, la retina está ligeramente hundida (**fóvea central**, v. A). La retina del ojo está formada por las siguientes capas (de afuera a dentro, v. E): **células epiteliales pigmentadas**, **fotosensores** (conos y bastones), **células horizontales**, **células bipolares**, **células amacrinas** y **células ganglionares**. Las prolongaciones de estas últimas (unas 10^6) abandonan el globo ocular como **nervio óptico** (conexión en la retina; v. 355 y ss.).

Fotosensores. Los conos y bastones se componen de un **segmento externo** sensible a la luz, que está relacionado con la parte principal de las células sensoriales (**porción interna**) mediante una fina conexión (contiene el cilio) (v. 349, CI). El segmento interno contiene las organelas celulares normales y establece el contacto sináptico con las células de conexión ulterior. En los casi 800 discos de la **membrana** del segmento externo de los bastones, así como en la membrana plasmática con pliegues pectiniformes del segmento externo de los conos, se almacenan los pigmentos fotosensibles (v. 348).

Los **segmentos** externos se **regeneran** habitualmente de la siguiente manera: los discos de la membrana más antiguos se desprenden en el vértice, agregándose otros nuevos del segmento interno. Los discos desprendidos son fagocitados por el **epitelio pigmentado**, los de los bastones por las **mañanas** y los de los conos por las **noches**.

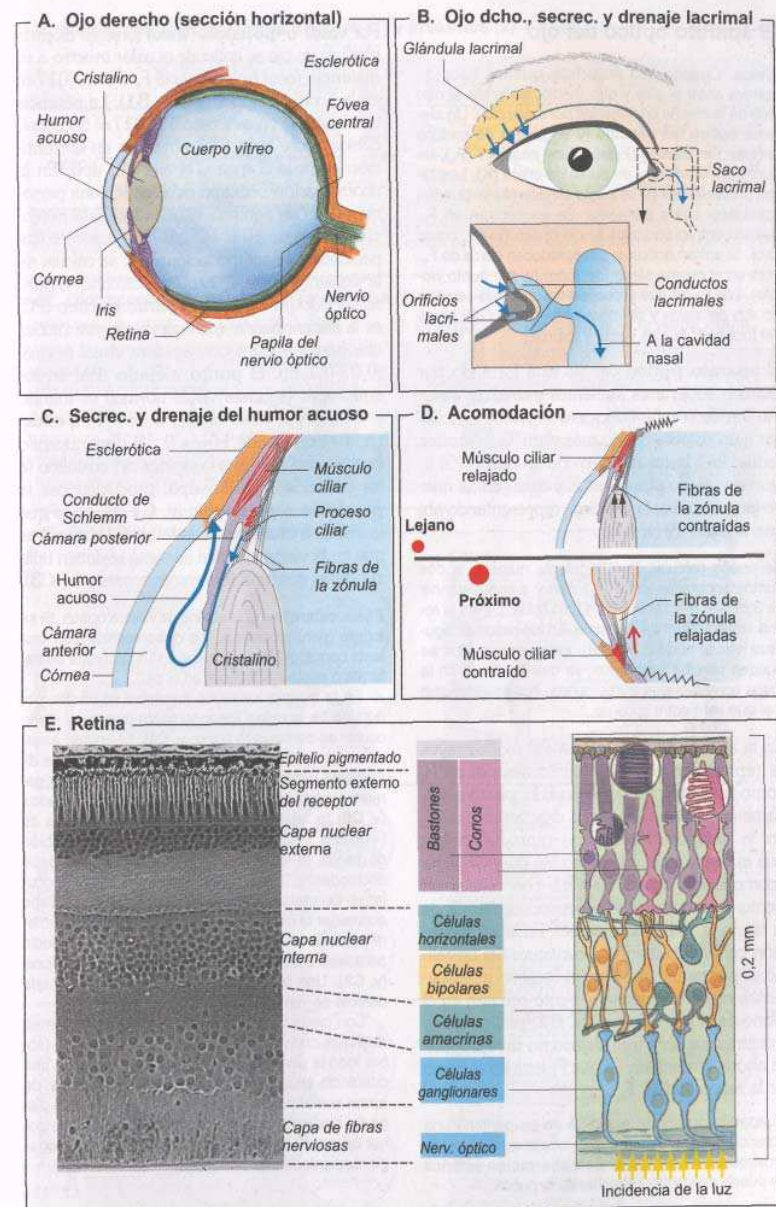


Tabla 12.18 Ojos: estructura

El aparato óptico del ojo

Física. Cuando una superficie esférica hace de barrera entre el aire y otro medio, se forma al otro lado de la misma una *imagen por refracción*. Un sistema óptico tan sencillo (v. A) consta de un *foco anterior* (en el aire) (F_v), un *foco posterior* (F_h), un *punto principal* (H) y un *punto de unión* (K). Los rayos provenientes de un punto alejado (∞) se pueden considerar como paralelos. Se encuentran en F_h , cuando entran paralelos al *eje óptico* (v. A1, punto rojo). Si entran *oblicuos*, se reproducen cerca de F_h pero en el *mismo plano* (del foco) (v. A1, punto violeta). Los rayos que proceden de un punto cercano no son *paralelos* y se representan detrás del plano del foco (A2, puntos verde y marrón).

El **aparato óptico del ojo** está formado por diversas superficies limitantes y medios: sistema óptico combinado, pero se puede simplificar a un sistema óptico más elemental (*«óptica reducida»*): todos los rayos de un objeto (G) fijado con el ojo atraviesan K y divergen de nuevo (ángulo α) hasta la retina, representando ahí una imagen (B) (v. A2).

Se puede calcular de la siguiente manera: si dos puntos separados entre sí 1 mm y a una distancia de 3 m ($\tan \alpha = 1/3.000$; $\alpha = 0,0175^\circ = 1'$), en la retina están a 5 μm de distancia. En los casos de agudeza visual normal (v. 348), estos dos puntos se pueden percibir separados, ya que los 5 μm en la fovea corresponden a tres conos: dos se estimulan y el que está entre ellos no.

En la acomodación **lejana** del ojo los rayos se reproducen paralelos (punto alejado) en F_h como un punto («nítido») (v. B1, punto rojo). También la *retina* se localiza exactamente en F_h en la acomodación lejana, reproduciéndose una imagen nítida. El mismo ojo durante dicha acomodación lejana no verá con nitidez un punto cercano, ya que se reproduce detrás de la retina (v. B1, punto verde). En la acomodación cercana aumenta la curvatura del cristalino y, por tanto, su potencia focal (v. más adelante), reproduciéndose el punto cercano en el plano de la retina (nítido) (v. B2, punto verde), mientras que un punto alejado no se reproducirá ahora con nitidez, ya que F_h está en el plano de la retina (v. B2, F.J.).

El aparato óptico del ojo tiene en su periferia una potencia focal mayor (v. más adelante) que en la proximidad del eje óptico. Esta aberración esférica se puede minimizar estrechando la pupila.

Por **valor** o «potencia» focal (unidad: dioptría [dpt]) de un ojo se entiende el *valor inverso* a su distancia focal (m) (distancia $F_v-H = 0,017$ m en la acomodación lejana; v. B1). La potencia focal supone en este caso $1:0,017 = 58,8$ dpt, debida sobre todo a la refracción en la transición entre la córnea y el aire (43 dpt). En la acomodación próxima máxima (en una persona joven con agudeza visual normal) la potencia focal es de 10 a 14 dpt. Este aumento (capacidad de la acomodación, CA) se calcula de la siguiente manera: $1/\text{punto cercano} - 1/\text{punto alejado}$ [rrr¹ = dpt]. El punto cercano (PC) es la distancia a la que todavía ve con nitidez una persona joven con agudeza visual normal (0,07-0,1 m). El punto alejado (PA) en los emétopes (agudeza visual normal) es infinito H. La CA se eleva en un PC de 0,1 m, es decir, 10 dpt, ya que $1/0 = 0$. Va disminuyendo con la edad debido a la rigidez del cristalino (a los 50 años: 1 a 3,5 dpt), produciéndose la presbicia o presbiopía (v. C1-3), en la que la visión lejana no se afecta (v. C1), mientras que en la visión cercana (lectura) se deben utilizar gafas con una *lente convergente* (v. C3).

En las cataratas, el cristalino se vuelve opaco. Si se extrae quirúrgicamente, se debe restituir con una lente convergente de al menos +15 dpt (lente de catarata o cristalino artificial en el ojo).

En la miopía los rayos paralelos se cruzan por delante de la retina (generalmente porque el globo ocular es demasiado largo; v. C4). El «punto alejado» está cercano en la miopía (v. C5). Una lente *divergente* corrige la miopía al divergir los rayos paralelos como si vinieran de ese «punto alejado» (v. C6) (p. ej., PA = 0,5, se necesita una lente de $[-1/0,5 =] -2$ dpt); para ver con nitidez también de cerca, la lente (como en los emétopes) debe acomodar (v. C7). En la *hipermetropía*, el globo ocular es demasiado corto. En la visión lejana se debe acomodar la cercana (v. C8), para lo que se requiere parte de la capacidad de acomodación, es decir, para ver de cerca no es suficiente la potencia focal (v. C9). Una lente *convergente* (+dpt) corrige este defecto de visión (v. C10 y C11).

Con cierta frecuencia, la superficie de la córnea está más curvada en una dirección que en otra (sobre todo la perpendicular). La consecuencia es una diferencia en la potencia focal en ambos planos, de forma que el punto aparece como una raya (¡un plano sin nitidez!): astigmatismo regular. Se suele poner de manifiesto en la presbiopía y se puede corregir mediante lentes *cilíndricas*.

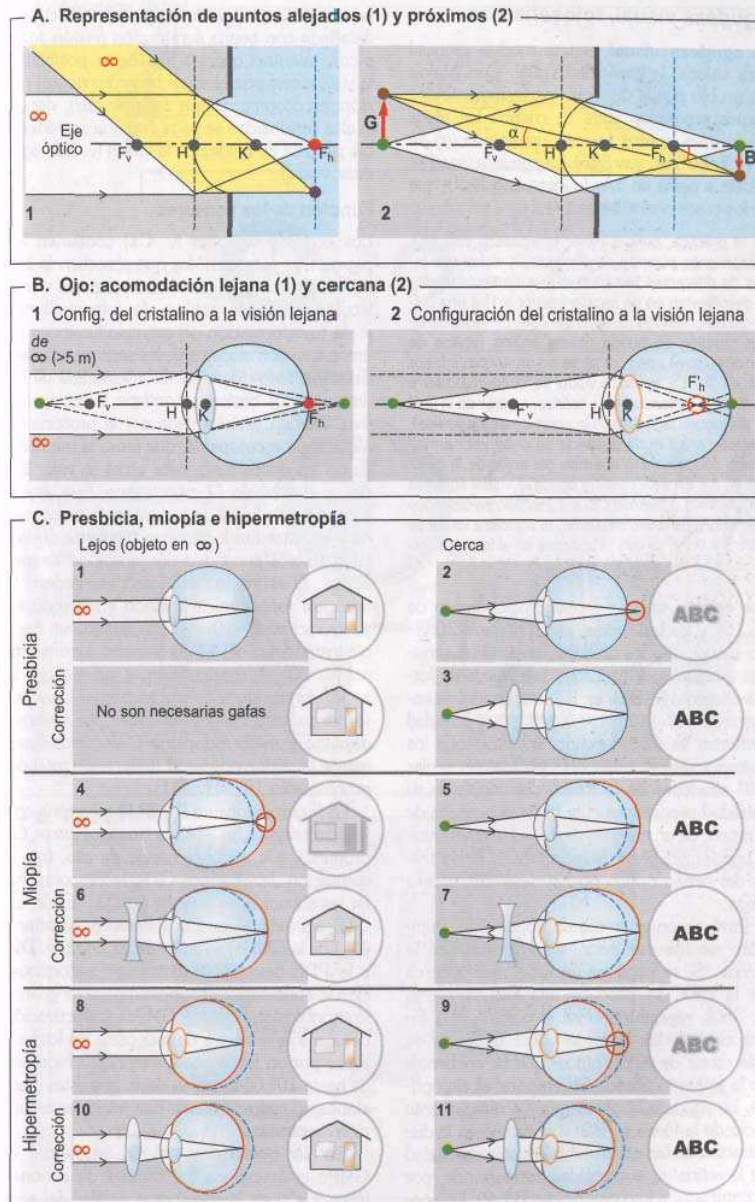


Tabla 12.19 Ojo: aparato óptico

Agudeza visual, fotosensores

La **agudeza visual** es una medida esencial para valorar la capacidad visual. Con buena luz un ojo puede distinguir perfectamente dos puntos separados entre sí, cuando los rayos desde esos puntos forman un ángulo (α) de Γ ($= 1/60^\circ$) (A, y v. 346). La agudeza visual se calcula a partir de $1/\alpha$ (minuto angular¹), que en los casos normales es 1/1.

En la práctica, para explorar la agudeza visual se utilizan unas pizarras de exploración visual con letras de diferentes tamaños, cuyas particularidades se manifiestan en un ángulo inferior a $1'$ a una distancia determinada (p. ej., 5 m, v. A). En lugar de letras también se puede utilizar anillos (anillos de Landolt), cuya apertura se ve en un ángulo inferior a Γ (v. A). La agudeza visual se puede calcular a partir de la distancia real y teórica, a partir de la cual se distinguen las letras (o la apertura de los anillos). Ejemplo: a 3,3 m de distancia se debe ver normalmente dónde está la apertura del anillo de la derecha (v. A). En este caso, la agudeza visual se eleva a $3,3/3,3 = 1,0$ (normal). Si a 3,3 m sólo se distingue la apertura de anillo izquierdo, la agudeza visual es $3,3/8,5 = 0,39$, ya que la apertura en el lado izquierdo se debe ver a los 8,5 m.

Los **conos**, en una cantidad aproximada de $6 \cdot 10^6$, y los **bastones**, en un número 20 veces mayor, son los sensores de la retina sensibles a la luz (v. 345). Están distribuidos de forma diferente (v. B1): en la fovea central se encuentran exclusivamente conos, cuya densidad periférica va disminuyendo, mientras que los bastones se suelen disponer de forma circular (30° alrededor de la fovea, disminuyendo su densidad progresivamente hacia la periferia de la retina, de un máximo de $1,5 \cdot 10^5/\text{mm}^2$ hasta una tercera parte de esa cantidad. En la salida del nervio óptico no hay sensores: **punto ciego**.

Para observar de día un objeto con precisión, «se fija», es decir, se representa en la **fovea**. Si se produce un movimiento cerca de la cara, se produce una sacada refleja (v. 360), reproduciéndose el objeto en la fovea central. La agudeza visual depende de esta «zona de visión nítida» que se encuentra en la retina localizada 5° temporal al eje óptico. La agudeza visual disminuye rápidamente fuera de la fovea (v. B2) y se refleja en la distribución de los conos (v. B2). La sensibilidad de la retina en la oscuridad corresponde, por el contrario, a los bastones (v. B1,2). Los co-

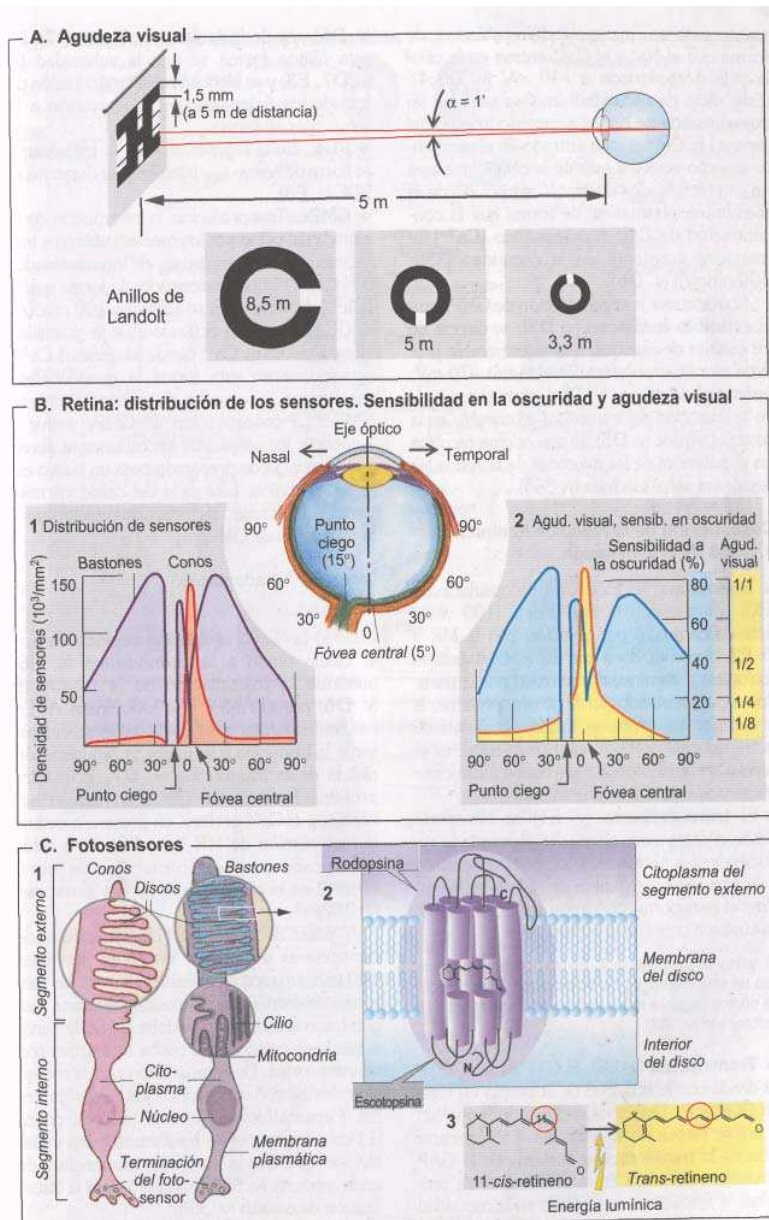
nos se utilizan para la visión (del color) más detallada con buena iluminación (*visión fotópica*), mientras que los bastones posibilitan la visión con poca luz (en blanco y negro) (*visión escotópica*, *visión crepuscular*), donde la alta sensibilidad se paga con una considerable pérdida de nitidez en la visión (v. B2, agudeza visual).

Función de los sensores

Los conos y bastones (v. C1) contienen los pigmentos **fotosensibles** que absorben la luz, así como una gran cantidad de enzimas y moléculas-señal que actúan de intermediarias en la transformación del estímulo luminoso en una excitación eléctrica de los sensores: transducción fotoeléctrica. La membrana de los discos de los bastones contiene la **rodopsina** (v. C2). Ésta está formada por la proteína de membrana escotopsina, que tensa la membrana de los discos hasta siete veces su valor inicial, y el aldehído 11-cis-retineno. Éste, unido a un resto de Usina, se incluye en la escotopsina y se estabiliza localmente mediante débiles intercambios con otros dos restos de aminoácidos. El estímulo luminoso desencadena la reacción **fotofísica** primaria en la rodopsina (duración: $2 \cdot 10^{-14}$ s), que supone un cambio instantáneo del 11-cis-retineno a trans-retinal (v. C3). A continuación, y sin requerir la acción luminosa, se forma en primer lugar **baïorodopsina** y, después de pasar por **lumirrodopsina** y **metarrodopsina I**, se forma finalmente la **metarrodopsina II** (duración total del proceso sólo 10^{-3} s) (v. D1).

La metarrodopsina II (MR D) reacciona con una proteína G_s (v. 274), la transducina (= G_i -proteína), que, a consecuencia de ello, tras la sustitución de GDP por GTP_1 se descompone en las subunidades α_s y $\beta\gamma$ (v. D1). En la OT_s -GTP activada se une la subunidad inhibitoria (I_{PDE}) de la **GMPC-fosfodiesterasa**, PDE (v. D2) y la PDE desinhibida disminuye a continuación la concentración citoplasmática de guanosinmonofosfato cíclico, GMPC. La activación de una sola molécula de rodopsina de los bastones por un fotón puede originar la hidrólisis de hasta 10^6 GMPC/s, es decir, que estas reacciones en cascada tienen una importante función de **refuerzo**.

En la oscuridad (v. D, izquierda) el GMPC está unido a los canales de cationes (Na^+ , Ca^{2+}) en la membrana celular del seg-



mentó externo, manteniéndolos abiertos, de forma que el Na^+ y el Ca^{2+} entran en la célula y la *despolarizan* a -40 mV (v. D3,4). (Este «flujo de oscuridad» implica también un flujo de salida de K^+ del segmento interno del sensor.) El Ca^{2+} que ha entrado en el segmento externo vuelve a salir de la célula gracias a un intercambiador de NaVCa^{2+} (v. 36) de la membrana plasmática, de forma que la concentración de Ca^{2+} citoplasmático $[\text{Ca}^{2+}]$ se mantiene constante en la oscuridad (350-500 nmol/l) (v. D6).

Al descender la concentración de GMPc con el estímulo luminoso (v. D2), se disocia de los canales de cationes, que se cierran: se produce una *hiperpolarización* de unos -70 mV: *potencial de sensor* (v. D, derecha), que inhibe la liberación del transmisor *glutamato* en la base del sensor (v. D5), lo que origina cambios en el potencial de las neuronas de la retina, es decir, una señal eléctrica (v. 354).

Desconexión de la reacción luminica y ciclos de regeneración

* Rodopsina (v. E2). Una rodopsinasa (RC) compete con la transducina (100 veces más concentrada) por la unión con la MR II (v. E2, derecha). Si se une RC a MR II, ésta se fosforila y disminuye su afinidad por la transducina, aumentando por la de otra proteína, la *arrestina*. La *arrestina* impide la unión de la transducina a MR II, el *al-trans-retineno* se separa de la escotopsina, se vuelve a desfosforilar y se une al 11-cis-retineno. » El *trans-retineno* (v. E1) se transporta desde el fotosensor al epitelio pigmentado reduciéndose a *al-trans-retinol*, que se esterifica y finalmente se regenera en 11-cis-retineno. Tras el transporte retrógrado en el fotosensor, se vuelve a unir con la escotopsina.

El *rei/no* es la **vitamina A**. En las deficiencias crónicas de esta vitamina y de su precursor (carotinoide) se origina ceguera nocturna debido a una formación incompleta (v. 352).

» Transducina (v. E3). El GTP de la B_3 -GTP se divide con la actividad de la propia GTPasa en $\text{GDP} + \text{P}_i$. Las subunidades α_s y $\beta\gamma$ vuelven a unirse formando transducina. La regeneración de la transducina se acelera con la GAP (proteína activadora de la GTPasa). Otra proteína, la *fosducina*, se fosforila en la oscuridad

(v. D6) y se desfosforila con la luz (v. D7). En esta última forma se une la subunidad $\beta\gamma$ (v. D7, E3) y se bloquea así la regeneración de la transducina (interviene en la adaptación a la luz, v. más adelante).

» PDE. En la regeneración de la transducina se libera de nuevo I_PDE y también se desactiva el PDE (v. E3).

» GMPc. Tras producirse la interrupción de la entrada del calcio por los canales cationicos tras la estimulación luminosa el intercambiador $3 \text{ NaV}\text{Ca}^{2+}$ sigue funcionando, de forma que la $[\text{Ca}^{2+}]$ disminuye. Si se alcanzan 100 nmol/l, la GCAP (proteína activadora de la guanililciclasa) ligadora de Ca^{2+} pierde sus iones 4 Ca^{2+} , activándose en esta forma la guanililciclasa para poner en marcha de nuevo la síntesis GMPc. La concentración de GMPc vuelve a aumentar, los canales de los cationes se abren y el sensor queda preparado para un nuevo estímulo lumínico. Este ciclo del calcio permite también un circuito de retroalimentación para la formación de GMPc.

Iones Ca^{2+} y adaptación (v. 352)

Cuando la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ es alta, en ausencia de luz, el calcio unido a la *calmodulina* (v. 36) aumenta la fosforilación de la *fosducina* (v. D6) por el AMPc y la fosfocinasa A. En ambientes luminosos ($[\text{Ca}^{2+}]_i$ bajo), se desfosforila la fosducina y se inhibe la regeneración rápida de la transducina (v. D7, E3). Otra proteína ligadora de Ca^{2+} , la *recoverina*, hace que el Ca^{2+} acelere, en presencia de luz, la fosforilación de MR II (v. E2). Con estos dos mecanismos el calcio interviene de forma decisiva en la adaptación de los sensores (v. 352).

A pesar de tener una dotación similar de transmisores y enzimas, los conos son unas 100 veces menos sensibles a la luz que los bastones, de forma que no pueden registrar ningún fotón aislado. Esto se debe probablemente a que la reacción en los conos se inactiva con mayor rapidez. En comparación con la rodopsina, los bastones absorben los tres *pigmentos fotosensibles* de los tres tipos de conos (11-cis-retineno con la zona escotopsina variable) siempre que la luz tenga una longitud de onda estrecha (v. 357), requisito para la visualización de colores (v. 356).

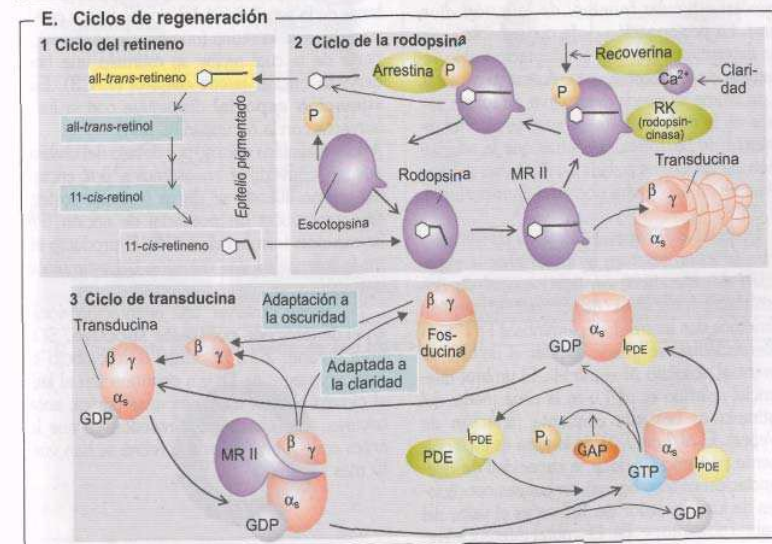
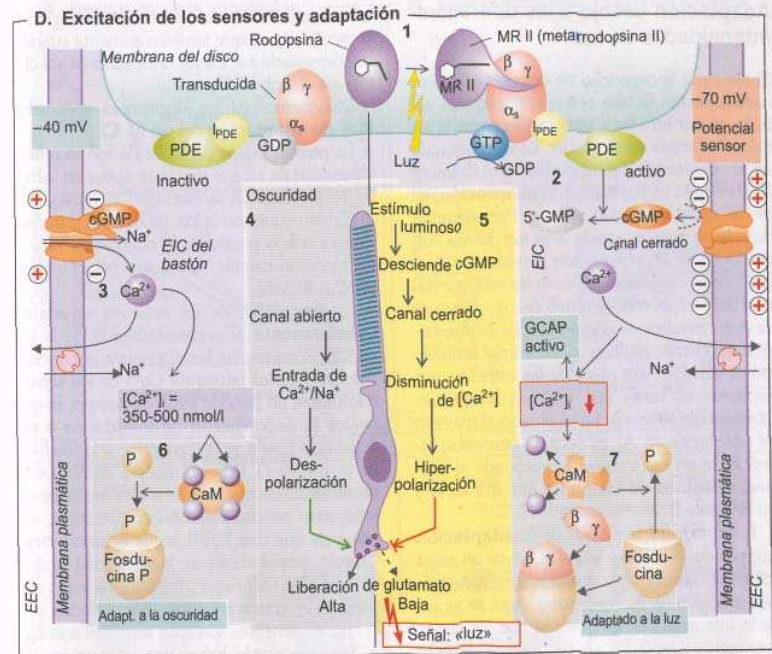


Tabla 12.21 Excitación de los fotosensores

Adaptación del ojo a las diferentes intensidades de luz

El ojo tiene la capacidad de detectar estímulos luminosos tan débiles como una pequeña estrella, y, por otro lado, tan grandes como la luz del sol reflejada en un glaciar. La valoración de estas diferentes intensidades del estímulo ($1:10^{12}$) sólo es posible con la adaptación del ojo a cada intensidad de luz. Por ejemplo, cuando se está adaptado a la luz del día, un cuarto débilmente iluminado parecerá en principio negro: la intensidad de la luz está por debajo del umbral momentáneo del ojo. Después de unos minutos se podrá apreciar la distribución del cuarto, es decir, el umbral del estímulo habrá bajado. Para observar las estrellas, por ejemplo, se tarda aún más en adaptarse. Después de 30 min se ha alcanzado el máximo de adaptación (v. A), es decir, la intensidad reconocible en ese instante corresponde al **umbral absoluto** de visión (se muestra en A y en B como 1).

El **desarrollo temporal** de la adaptación normal de la retina muestra, para un valor unas 200 veces mayor que el umbral absoluto, una inflexión (v. A, curva azul). Aquí se alcanza la intensidad de la luz en la que los conos totalmente adaptados a la oscuridad todavía se pueden estimular («*umbral de la visión diurna*»). La prolongación de la curva hacia abajo se determina mediante la adaptación algo rezagada de los bastones (v. A, curva violeta). Esta última se puede determinar de forma aislada en la ceguera para los colores (monocromática de bastones), mientras que la adaptación de los conos aislada (v. A, curva roja) se observa en la ceguera nocturna (*hemeralopía* v. 350).

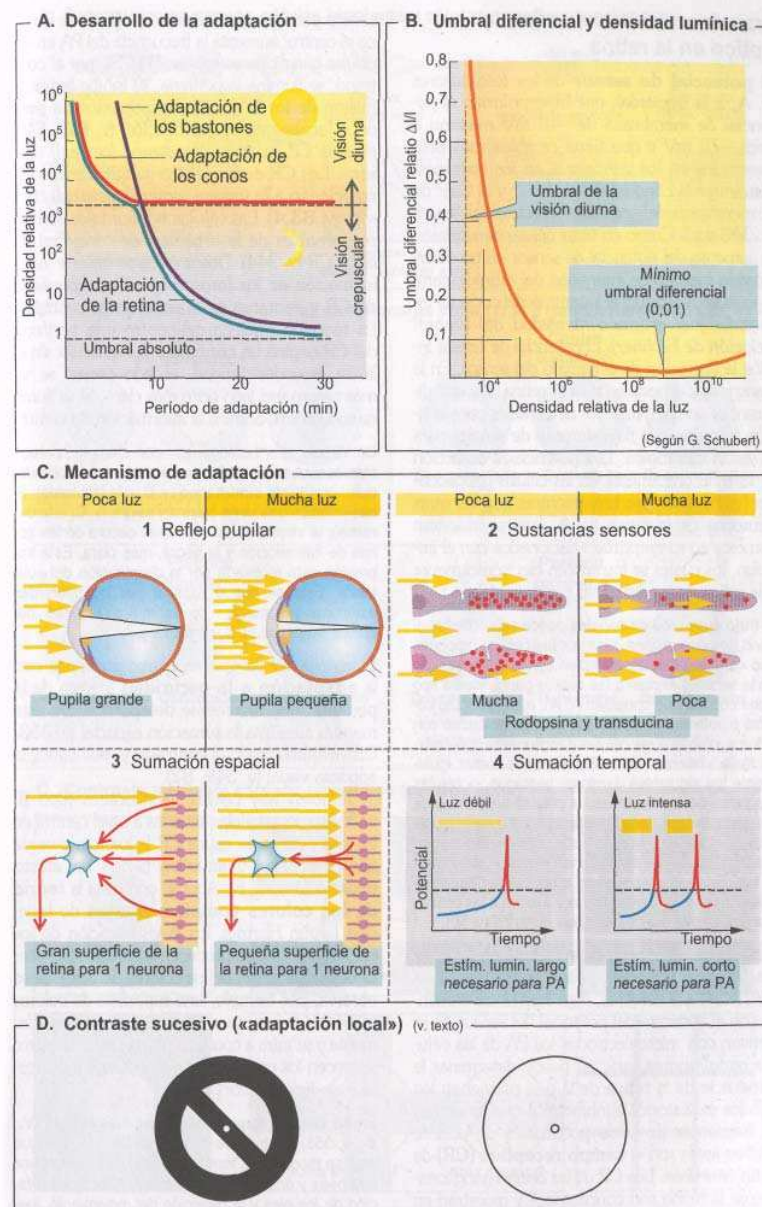
Umbral diferencial (límite de diferencial). Para la visión también es importante la capacidad de diferenciación por los ojos de dos estímulos luminosos de intensidad similar. Tenemos dos intensidades luminosas I e Γ bien diferenciales; se puede calcular el umbral diferencial absoluto ΔI como $I - \Gamma$. El umbral diferencial relativo es $\Delta I/I$ y en la zona media del estímulo es bastante constante (*relación de Weber*). El $\Delta I/I$ de 0,01 de la vista es especialmente pequeño (es decir, la capacidad de diferenciación es muy buena), en buenas condiciones de luz (alrededor de 10^9 veces el valor del umbral absoluto; v. B). El umbral diferencial re-

lativo aumenta mucho durante la adaptación a la oscuridad, aunque también aumenta cuando hay demasiada luz. Llevar unas gafas de sol disminuye el umbral diferencial.

Disponemos de los **siguientes** mecanismos de adaptación del ojo (v. C): » La **pupila** puede controlar de forma refleja la cantidad de luz que incide en él por un factor de 16 (v. C1). En la oscuridad la pupila está más abierta que con la luz. La función principal de este reflejo pupilar es la adaptación rápida del ojo a un cambio de luz *repentino* (reflejo pupilar; v. 358).

» La sensibilidad de los sensores se adapta químicamente al comportamiento de la luz (v. C2). Con mucha luz disminuye la *concentración citoplasmática de Ca^{2+}* de los sensores durante un período largo de tiempo, lo que reduce la disponibilidad de transducina y rodopsina, a través de la *recoverina* y la *fosducina* (v. 348 y s.). De esta manera disminuye la probabilidad de que se forme una molécula de rodopsina por la luz continua (fotones), así como de que una MR II llegue a transducina. Cuando, por el contrario, la intensidad luminica es baja, la rodopsina y transducina están disponibles en concentraciones más elevadas, por lo que los sensores son más sensibles a la luz. * También puede haber una adaptación extensa de la sensibilidad del ojo, de forma que la superficie de la retina (número de sensores), a partir de la cual recibe su estímulo una fibra nerviosa óptica, pueda cambiar (v. C3). Esta **sumación espacial** disminuye con la luz y aumenta con la oscuridad (v. 354). « Los estímulos cortos, por debajo del umbral, pueden convertirse en estímulos por encima del mismo cuando se alarga («*mirada sostenida*») y provocar un potencial de acción (PA) (sumación temporal; v. C4). El producto entre la intensidad y la duración del estímulo es j una constante.

Se puede observar una adaptación «local» en el denominado **contraste sucesivo**. Si se mira durante 20 s al centro de un dibujo en blanco y negro (v. D) y a continuación al lado al círculo blanco, aparecen unas partes, antes oscuras, más claras que alrededor, ya que las áreas correspondiente de la retina se han vuelto más sensibles.



Transformación del estímulo óptico en la retina

El potencial de **sensor** de los fotosensores (v. A, a la izquierda), que **hiperpolariza** el potencial de membrana de -40 mV máximo a unos -70 mV y que tiene cambios más pronunciados en los conos que en los bastones, disminuye la conductividad al Na^+ y el Ca^{2+} de la membrana del segmento externo del sensor (v. 348 y s.). Como en otras células sensoriales, el aumento del potencial de sensor en un determinado margen de intensidad del estímulo también es proporcional al logaritmo del cociente *intensidad del estímulo/intensidad del umbral* (relación de Fechner). El potencial de sensor *inhibe* la liberación de glutamato del sensor. En la transmisión de esta señal a la retina hay que diferenciar un flujo *«directo» de señales* para la visión fotópica y un flujo *«lateral» de señales* para la visión escotópica. Los potenciales de acción se forman únicamente en las células ganglionares (v. A, a la derecha), mientras que las otras neuronas de la retina (v. A, centro) muestran cambios en su *amplitud* relacionados con el impulso, los cuales se transmiten electrónicamente a la retina en las distancias cortas (v. 48 y s.).

El flujo «directo» de señales puede seguir desde el cono dos direcciones, bien por las células bipolares tipo «on», que se despolarizan con la luz (inversión de la señal) y excitan a las *células ganglionares tipo «on»* con las que conectan (v. A), o bien por las *células bipolares tipo «off»*, que se hiperpolarizan con la luz e inhiben a las células ganglionares tipo «off». El flujo «lateral» de señales puede tomar igualmente los siguientes caminos: bastones $\Rightarrow$ células bipolares de los bastones $\Rightarrow$ células amacrinas de los bastones $\Rightarrow$ células bipolares «on» u «off» $\Rightarrow$ células ganglionares «on» u «off». Las células bipolares y amacrinas de los bastones se despolarizan con la luz. Estas últimas inhiben a las células bipolares «off» por una sinapsis química y excitan a las células bipolares «off» por una sinapsis eléctrica (v. 50).

Un estímulo luminoso desencadena en las células ganglionares «on» *potenciales de acción* (PA) (v. A, a la derecha), cuya frecuencia aumenta con el aumento del potencial del sensor. Si se derivan con microelectrodos los PA de las *células ganglionares «on»*, se puede determinar la superficie de la retina de la que provienen los influjos excitatorios e inhibitorios que modifican la frecuencia de estos potenciales de acción. Dichas áreas son el **campo receptivo (CR)** de estas neuronas. Los CR de las células ganglionares de la retina son concéntricos y muestran en la adaptación a la *claridad* dos campos: un

centro y una *periferia* circular (v. B). Si se ilumina el centro, aumenta la frecuencia del PA en las células ganglionares «on» (v. B1). Si, por el contrario, se ilumina la periferia, se inhibe la transmisión de los PA; en la desconexión se produce localmente una excitación (v. B2). Este tipo de CR se denomina *campo (central) tipo «on»*. Los CR de las células ganglionares «off» reaccionan a la inversa: *campo (central) tipo «off»* (v. B3,4). Las *células horizontales* son las responsables de la organización funcional de estos CR (v. 344). Desde éstos se invierte la información de los fotosensores de la periferia de CR y se transmite a los sensores centrales. La reacción opuesta del centro y la periferia del CR origina un contraste del estímulo: en el límite oscuridad-claridad, el lado oscuro se ve más oscuro y el lado claro más claro. Si se ilumina todo el CR, domina la información del centro.

Un círculo gris homogéneo, por ejemplo, parece más oscuro sobre un fondo claro que sobre otro oscuro: *contraste simultáneo* (v. C, a la izquierda). Si observamos una verja blanca y negra (v. C, a la derecha). La verja blanca se ve más oscura en las zonas de intersección y la negra, más clara. Esta impresión está motivada por la disminución del contraste. Esto se puede explicar por los diferentes estímulos («sumación de estímulos») dentro del campo receptivo (v. C, centro).

El *centro del campo receptivo aumenta* con la adaptación a la oscuridad a costa de la periferia, que finalmente desaparece. De esta manera aumenta la *sumación espacial* (v. 353, C3), disminuyendo el contraste y, por tanto, la *agudeza visual* (v. 349, B2).

También hay células ganglionares (tipo β , v. 358) y otras células situadas a nivel central en las vías ópticas en cuyos CR la luz roja y verde (así como azul y amarilla) tienen un efecto opuesto (v. 357, E). Aquí se confirma la teoría de los **colores complementarios** de la visión (según Hering). En la visualización de los colores también se producen contrastes (aumento de la saturación de los colores, v. 356). Si se observa, por ejemplo, una superficie de colores (v. 359, C) durante medio minuto aproximadamente y se mira a continuación un fondo neutro, aparecen los colores complementarios (contraste sucesivo de color).

En los centros superiores de las vías ópticas (V_1 , V_2 , v. 358) también se pueden definir CR, aunque aquí se modifica su forma. Los *estímulos luminosos en líneas y ángulos*, así como la *longitud y orientación de los ejes* y la *dirección del movimiento*, juegan aquí un importante papel.

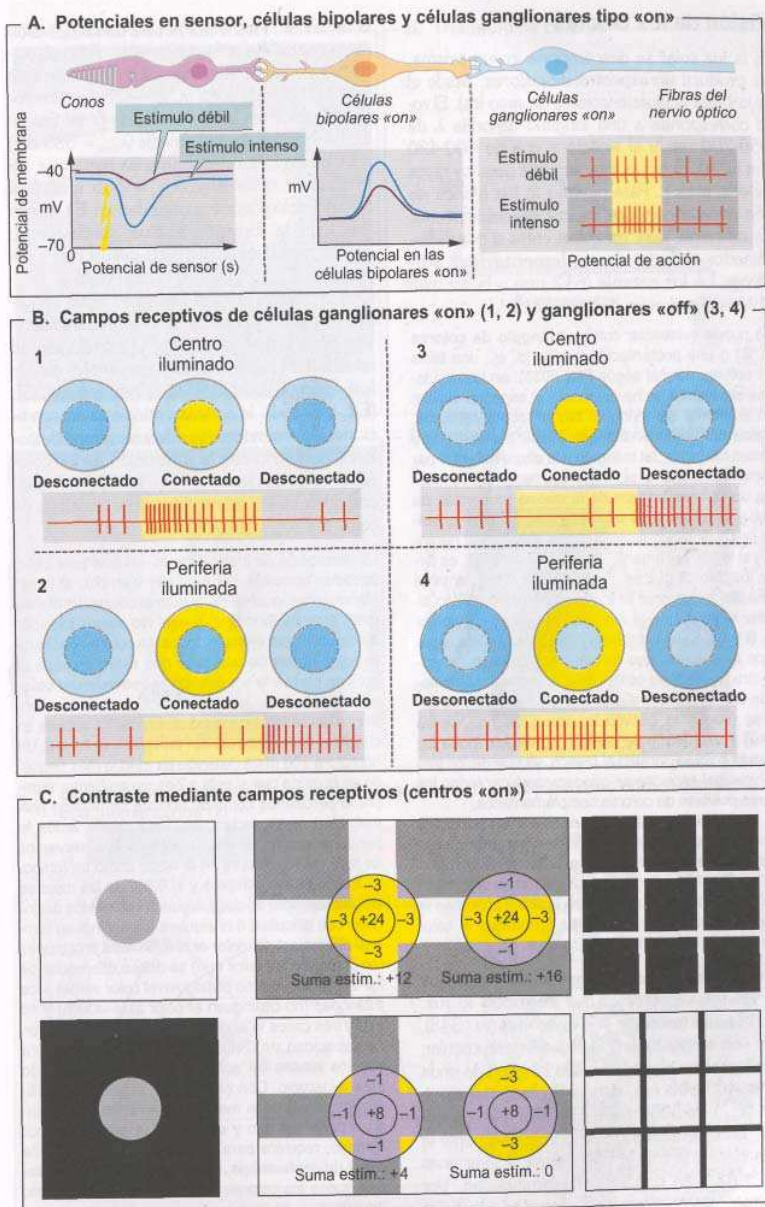


Tabla 12.23 Elaboración del estímulo en la retina

Visión de los colores

Si la luz solar se descompone en un prisma, se produce un *espectro de colores*, desde el rojo hasta el *moleta* (colores del arco iris). El rojo corresponde a una longitud de onda λ de 650-700 nm y el *moleta* a una de 400-420 nm (v. A). El ojo es muy sensible para los rayos de este área λ . Para *percibir la luz blanca* no son necesarios todos los colores del espectro. Es suficiente si se *mezclan* entre *si* dos determinados **colores** (complementarios) aditivos. La luz naranja (612 nm) y la luz azul (490 nm) serían un par de este tipo.

Se puede evidenciar con un triángulo de colores (v. B) o una presentación similar (p. ej., una tabla de colores normal según DIN 5033): en los dos lados superiores se ha dispuesto el espectro visible; en el interior del triángulo hay un punto «blanco». Todas las líneas rectas que pasan por ese punto cortan los lados del triángulo a la altura del color par complementario (p. ej., 612 y 490 nm; v. B). La mezcla de colores aditivos de la misma proporción de rojo y verde produce una impresión de color amarillo (v. C). Si predomina el rojo, se percibirá el naranja y si lo hace el amarillo, será verde-amarillo, es decir, los colores que se encuentren en el lado entre el amarillo y el rojo en el triángulo de colores. Algo similar sucede con la mezcla entre verde y violeta (v. B y C). Si se combinan el rojo y el violeta, aparece el púrpura, que no está contenido en el espectro (v. B). Esto quiere decir que con la combinación de tres colores elementales del espectro de colores (según lo convenido, rojo [700 nm], verde [546] y azul [435]) se pueden conseguir todos los demás colores, incluso el blanco, ya que de los tres colores del espectro se pueden combinar todos los pares posibles de colores complementarios.

Un principio opuesto a la combinación fisiológica de colores aditivos (v. C) subyace a la **combinación** sustractiva de colores física, como en la pintura o en los filtros de colores que se utilizan en la fotografía. Una laca amarilla o un filtro amarillo absorben la parte azul de la luz blanca, de forma que el color complementario amarillo permanece.

Una condición para la sensibilidad a la luz de los fotosensores es que absorban /a luz. Con la rodopsina de los bastones (v. 348), que son responsables de la visión crepuscular, se absorbe en el ojo la luz con longitud de onda entre 400-600 nm, siendo la absorción máxima (AJ de 500 nm (v. El). Por eso, de noche, la luz verdeazulada parece relativamente la más clara y la roja la más oscura. Llevar unas gafas rojas en condición de luminosidad, por ejemplo, permite que los bastones se adapten a

la oscuridad. Hay tres tipos de conos de visión diurna sensibles a los colores (v. El): el pigmento del cono K absorbe luz azul-violeta de longitud de onda corta ($X_{014x} = 420$ nm), los conos M absorben luz verdeazulada hasta amarilla, de longitud de onda media ($X_{014x} = 535$ nm) y los conos L, luz desde amarilla hasta roja, de longitud de onda larga ($A_{113x} = 565$ nm). (Las curvas fisiológicas de sensibilidad en El tienen en cuenta la absorción a través del cristalino). Los rayos ultravioleta ($A_{max} < 400$ nm) e infrarrojos ($A_{113x} > 700$ nm) no son visibles. Con la información de estos tres tipos de conos (= validez periférica de la teoría tricomática de la visión de colores) y la traslación en un canal de luminosidad y en cana/es de colores complementarios en la retina y el CGL (E2, y v. 354), la corteza óptica está en condiciones de reconocer los diferentes tipos de colores, contando con la saturación de los colores (mezcla de grises) junto a las 200 tonalidades diferentes (umbral diferencial absoluto de color 1-2 nm; v. D, «norma»).

La percepción de los colores es, en cualquier caso, bastante compleja, ya que, por ejemplo, el papel blanco se ve igualmente blanco al utilizar luz blanca (sol), amarilla (bombilla) o roja. No somos capaces de discernir, por ejemplo, todos los colores de las diferentes partes de una casa que estén en parte al sol y en parte a la sombra. La **constancia del color** es el resultado de la transformación retiniana y central¹ de las señales de la retina. Lo mismo sucede en cuanto a la **constancia del tamaño y la forma**. Un hombre a 200 m de distancia es mucho más pequeño en la retina que si está a 2 m; sin embargo, siempre lo percibimos como un hombre de tamaño normal. Una mesa rectangular vista desde arriba la percibimos como tal, mientras que si la observamos de lado, se representa en la retina como un rombo. El 9% de los hombres y el 0,5% de las mujeres son **daltónicos**, es decir, algunos colores los distinguen con dificultad o ni siquiera los distinguen (*umbral diferencial del color alto*, v. D). Los **protanopes** (no distinguen el color rojo) se deben diferenciar de los **deuteranopes** (no distinguen el color verde) y los **tritanopes** (no distinguen el color azul-violeta) y en estos tres casos la anomalía solo afecta a un color. La capacidad de distinguir los colores se explora con los **mapas de colores** o con el denominado **anomaloscopia**. Con este último, el paciente (aditivo, ver arriba) debe mezclar un amarillo determinado a partir del rojo y el verde. Un protanope, por ejemplo, requiere para ello una intensidad alta de rojo y un deuteranope, mucho verde. El primero señala todos los colores con una $\lambda > 520$ nm como amarillos.

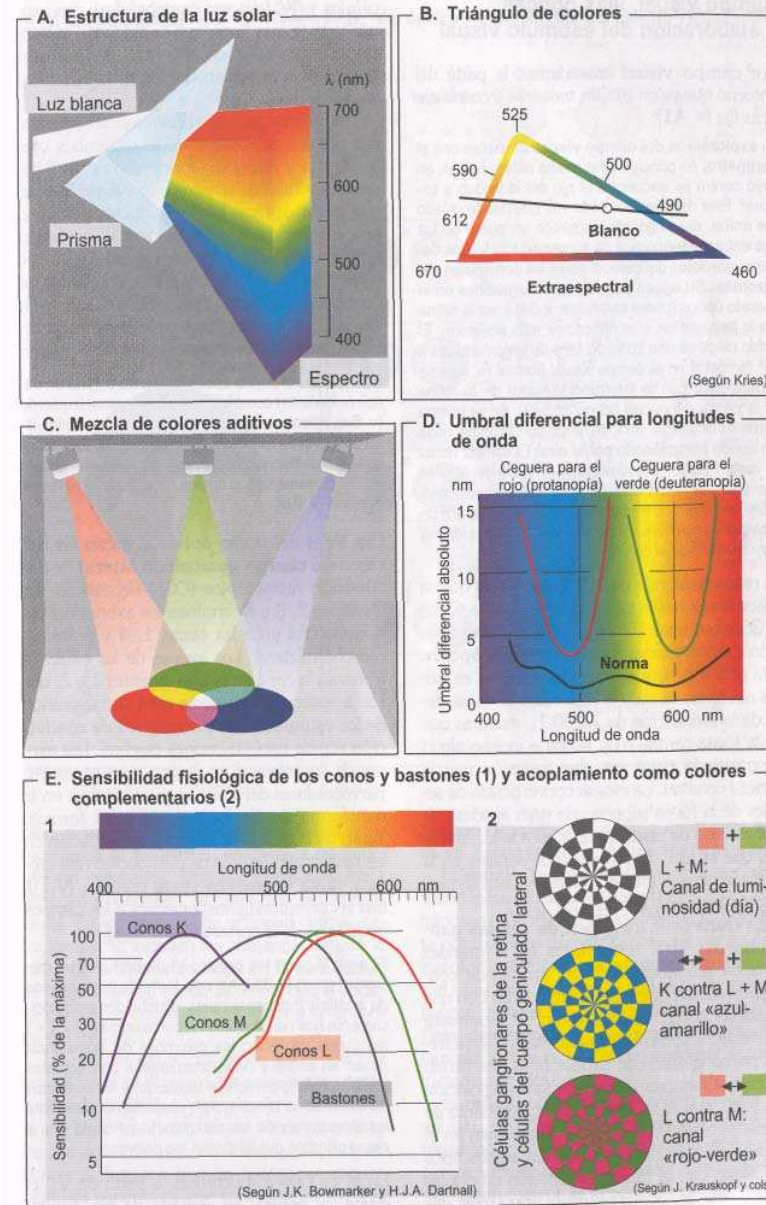


Tabla 12.24 Visión del color

Campo visual, vías ópticas y elaboración del estímulo visual

Por **campo visual** entendemos la parte del entorno que ve un ojo sin *moverse* y con la cabeza fija (v. Al).

La **exploración del campo visual** se realiza con el **perímetro**, en principio una media esfera hueca, en cuyo centro se encuentra el ojo del individuo a explorar. Éste debe indicar cada vez que desde el lado (de arriba, de abajo, etc.) aparece un punto de luz que entra o desaparece de su campo visual. Los defectos parciales del campo visual se denominan **es-cotomas**. Su origen pueden ser alteraciones en el aparato óptico (como cataratas; v. 346), en la retina o a lo largo de las vías ópticas (v. más adelante). El **punto ciego** es una zona de falta de visión situada a 15° temporal en el campo visual normal (v. A) y se corresponde con la interrupción nasal de la retina en la **papila del nervio óptico** (v. 349). En el campo visual binocular (v. 361, A) el punto ciego de cada ojo queda compensado por el otro. El campo visual es menor para los estímulos luminosos de colores que para los estímulos de luminosidad-oscuridad. (Si, p. ej., aparece lentamente un objeto rojo por un lado del campo visual, se aprecia mucho antes el movimiento que el color.)

La retina tiene más de 10^8 fotosensores que se relacionan a través de las neuronas de la retina (v. 354) con unas 10^6 células ganglionares de la retina, cuyos axones forman el **nervio óptico**. Esta **convergencia** de muchos sensores en pocas neuronas es muy pronunciada en la periferia de la retina (más de 1.000:1), mientras que en la fovea central muy pocos e incluso algún cono aislado tiene «propia» conexión con la corteza cerebral. La escasa convergencia de señales de la fovea supone una gran agudeza visual en caso de poca sensibilidad a la luz; mientras que la alta convergencia de señales en la periferia tiene el efecto opuesto (v. también **sumación espacial**; v. 353, C3).

La retina tiene tres tipos de **células ganglionares**: 10% son **células α -(Y)** grandes (sistema magnoce/u/ar) con axones de conducción rápida que reaccionan a la luz con una respuesta corta, «fásica» (visión de movimientos); el 80% son **células pequeñas β -XJ** (sistema parvocelular) con axones finos que tienen pequeños campos receptivos (gran resolución espacial), que reaccionan a la luz constante de forma persistente («tónica») e intervienen en el análisis de patrones y colores. En ambos tipos de células hay la misma proporción de células «on» y «off» (v. 354). El tercer tipo (10%), las

células J-(W) (sistema coniocelular), con axones todavía más finos, que se dirigen al mesencéfalo, intervienen en el control del diámetro pupilar (v. más adelante) y las sacadas reflejas (v. 348 y 360).

Los objetos que se encuentran en las mitades nasales del campo visual de ambos ojos (v. B, azul y verde) se representan en las mitades temporales de la retina y viceversa. Si se sigue la **vía óptica**, las fibras del nervio óptico procedentes de la retina temporal se quedan en el mismo lado (v. B, azul y verde) y las que vienen de las mitades nasales de la retina se cruzan en el quiasma óptico al otro lado (v. B, naranja y rojo). Las fibras de la fovea están representadas bilateralmente.

Una **lesión** del nervio óptico izquierdo origina un déficit (escoto/na) completo del campo visual izquierdo (v. Ba), mientras que una lesión del **tracto óptico** izquierdo origina deficiencias de ambas mitades derechas del campo visual (v. Bc). Una lesión en el centro del quiasma óptico origina un **escotóme temporal bilateral** (v. Bb).

Las fibras del tracto óptico alcanzan las seis capas del **cuerpo geniculado lateral** de distribución **retinotópica** (CGL) del tálamo. En las capas 2, 3 y 5 terminan los axones del ojo homolateral y en las capas 1, 4 y 6 los del ojo contralateral. Los axones de las células α alcanzan la capa de células gigantes 1 y 2, que son la estación intermedia para la transmisión de los **estímulos de movimientos de conducción rápida** hacia la corteza cerebral. Los axones de las células β se dirigen a las capas 3-6 parvocelulares del CGL, que intervienen en la transformación de los **colores** y las **formas**. Tanto las células α como las β se proyectan en las radiaciones ópticas de distribución retinotópica, hasta la corteza visual primaria (V_1) y, tras la correspondiente conexión, a los campos occipitales de la corteza visual (V_2 - V_6).

El área V_1 , con las capas I-VI de profundidad creciente (eje-x) (v. 333, A), está formada por **módulos de análisis** tridimensionales, distribuidos retinotópicamente (las denominadas **hipercolumnas**; $3 \times 1 \times 1$ mm), que contienen las **columnas de dominancia ocular** en el eje y («departamentos» con entradas alternas del ojo derecho e izquierdo) y las **columnas de orientación** en el eje ζ («departamentos» para las direcciones de los estímulos), así como (en el eje x) cilindros que elaboran los **colores**.

En la vía óptica subcortical, a partir de V_1 , el **color**, la **forma** estacionaria de alta resolución,

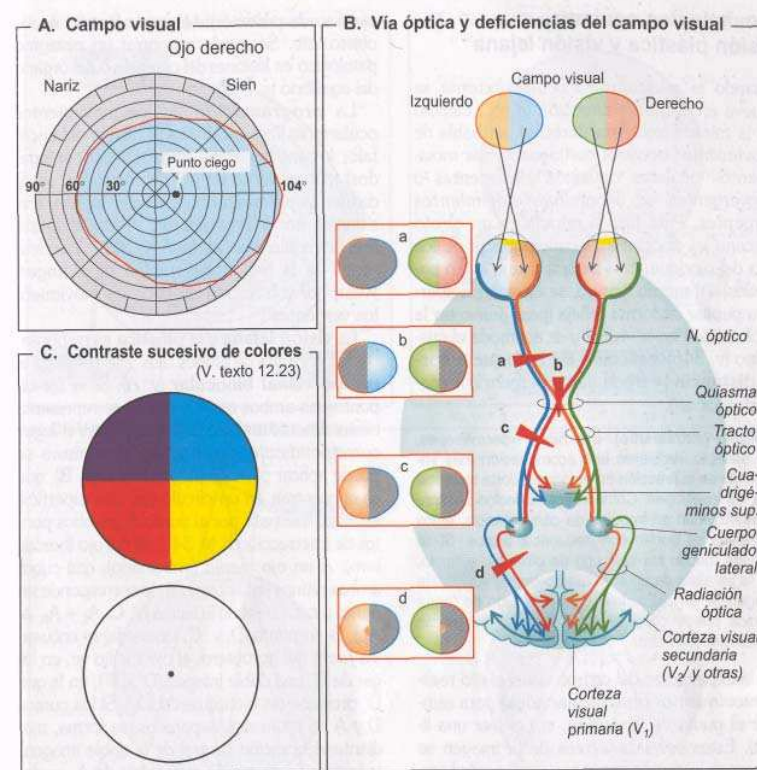


Tabla 12.25 Campo visual

ción, el movimiento y la profundidad este-reotópica se transmiten en canales de información separados. Una vez integrados estos aspectos individuales, se permite la percepción visual. En los primates de actividad diurna, entre los que se incluyen los humanos, más de la mitad de la corteza participa en la elaboración de la información visual, de forma que la corteza parietal se ocupa del «¿dónde?» y la temporal del «¿qué?».

Los axones del tracto óptico (sobre todo de las células γ) se dirigen a las numerosas regiones subcorticales del **cerebro** y también a) a la región **pretectal** desde donde se controlan los movimientos uericales y de **convergencia** de los ojos, b) a los **tubérculos cuadrigéminos superiores**, que controlan las sacadas (v. 360), c) al **hipotálamo** (sincronización del

período circadiano; v. 334), y d), al área **pre-ictal**, donde se regula el diámetro de la pupila.

El **reflejo pupilar** se desencadena con el súbito aumento de la incidencia de los rayos luminosos (v. 350). La señal eferente se transmite por las fibras parasimpáticas del nervio oculomotor y disminuye la apertura pupilar (**miosis**). Las dos pupilas reaccionan al mismo tiempo, aunque la luz sólo incida en un ojo (**reflejo consensuado**). Las pupilas se cierran también por la **reacción del enfoque a corta distancia** (v. 360).

El **reflejo corneal** es un reflejo de defensa del ojo. Al rozar la córnea (aferencia: nervio trigémino) o sólo por la proximidad, por ejemplo, de una mosca, en dirección al ojo (aferencia: nervio óptico), se produce el cierre del párpado.

Movimientos oculares, visión plástica y visión lejana

Cuando la musculatura *ocular externa* se mueve en la misma dirección (p. ej., cambio de la mirada izquierda/derecha), se habla de movimientos oculares conjugados; los movimientos oculares opuestos (divergentes o convergentes) se denominan *molimamientos vergentes*. Para fijar la mirada en un objeto cercano es necesaria la convergencia de los ejes del ojo (que en la mirada lejana están paralelos). Al mismo tiempo, se estrecha la apertura pupilar de forma refleja (para aumentar la profundidad en la visión) y se acomoda el cristalino (v. 346): **reacción de enfoque a corta distancia** (= triada de convergencia = triada de Horner).

Bizqueo (estrabismo). Los niños hipermetropes, por ejemplo, requieren una acomodación más importante en la reacción de enfoque a corta distancia que los emetropes. Como la acomodación siempre se realiza con un impulso de convergencia, estos pacientes se ponen con frecuencia bizcos. Si se desvían mucho los ejes uno de otro, por ejemplo, por la parálisis de un músculo ocular, se suprime la imagen de un ojo a nivel central, lo que de forma crónica puede conducir a la ceguera del mismo (*ambliopía estrábica*).

En la exploración del campo visual el ojo realiza molimamientos bruscos (sacadas) para cambiar el punto de fijación (p. ej., al leer una línea). Estos desplazamientos de la imagen se suprimen instantáneamente a nivel central: *supresión de las sacadas*. (Si nos miramos en un espejo, no podemos ver los movimientos de nuestros propios ojos, sólo vistos por una segunda persona.) El ojo realiza continuamente pequeños movimientos; para un ojo fijo (experimental) hacen la imagen imperceptible.

Un objeto en movimiento en la periferia del campo visual se representa de forma refleja en la fovea central (v. 348); para mantenerlo, el ojo hace lentos movimientos de seguimiento. La combinación de estos movimientos oculares lentos y los rápidos de dirección contraria se denomina *nistagmo*. Además se designa la dirección del nistagmo (izquierda, derecha) en función de la fase rápida (p. ej., nistagmo posrotatorio, v. 342). Un nistagmo *optocinético* se manifiesta cuando, por ejemplo, se observa un árbol desde el tren en marcha (movimiento de seguimiento); después de llevar hacia atrás el

ojo (sacada posterior), se puede fijar un nuevo objeto, etc. Se puede encontrar un nistagmo patológico en lesiones del cerebelo o del órgano del equilibrio (v. 342).

La programación de los movimientos oculares se lleva a cabo en el tronco del encéfalo; los movimientos horizontales (conjugados) (componente rápido del nistagmo, sacadas) en la protuberancia y los verticales y torsionales en el *mesencéfalo*. Para el ajuste fino se requiere el *cerebelo* (v. 326). Las neuronas de la región del *núcleo de Edinger-Westphal* son responsables de los movimientos vergentes.

La visión lejana y la plástica es responsabilidad conjunta de ambos ojos y se restringe al **campo visual binocular** (v. A). Si se fija un punto con ambos ojos (v. B, A), se representa bilateralmente en la fovea (A_L, A_R) y en el *lugar correspondiente de la retina*. Lo mismo se puede aplicar para los puntos B y C (v. B), que se encuentran en un círculo (en una superficie esférica) que pasa por el punto A y ambos puntos de intersección K (v. 347, B) del ojo (horóptero). A un ojo medio (imaginario), que cubra ambas retinas (en la corteza), le corresponde un punto a cada nivel de la retina (v. C, $A_L + A_R = A_M$). Si un punto (D; v. C, izquierda) se encuentra fuera del horóptero, el ojo medio ve, en lugar de D, una doble imagen (D', D''), en la que D' proviene del ojo izquierdo (D_L). Si los puntos D y A no están muy separados, se forma, mediante elaboración central de la doble imagen, la impresión de que D está detrás de A, es decir, una *percepción de profundidad*. Lo mismo ocurre con un punto (E; v. C, a la derecha) que está cerca de A, sólo que ahora E' proviene del ojo derecho (E_R). Entonces el punto E se reconoce como cercano.

Percepción de la profundidad a distancia. En las grandes distancias y en la visión monocular se incluyen la percepción de la profundidad, la intersección de contornos, el vapor de objetos lejanos, la proyección de sombras y las diferencias importantes (v. D). Los molimamientos de *ja cabeza* o de todo el cuerpo mejoran la percepción profunda: un objeto más cercano se mueve con más rapidez en el campo visual que otro más alejado (v. D; cartel de la estación en comparación con el muro). Un ejemplo parecido sería la sensación, cuando vamos en coche, de que nos acompaña la luna y que las montañas se quedan atrás.

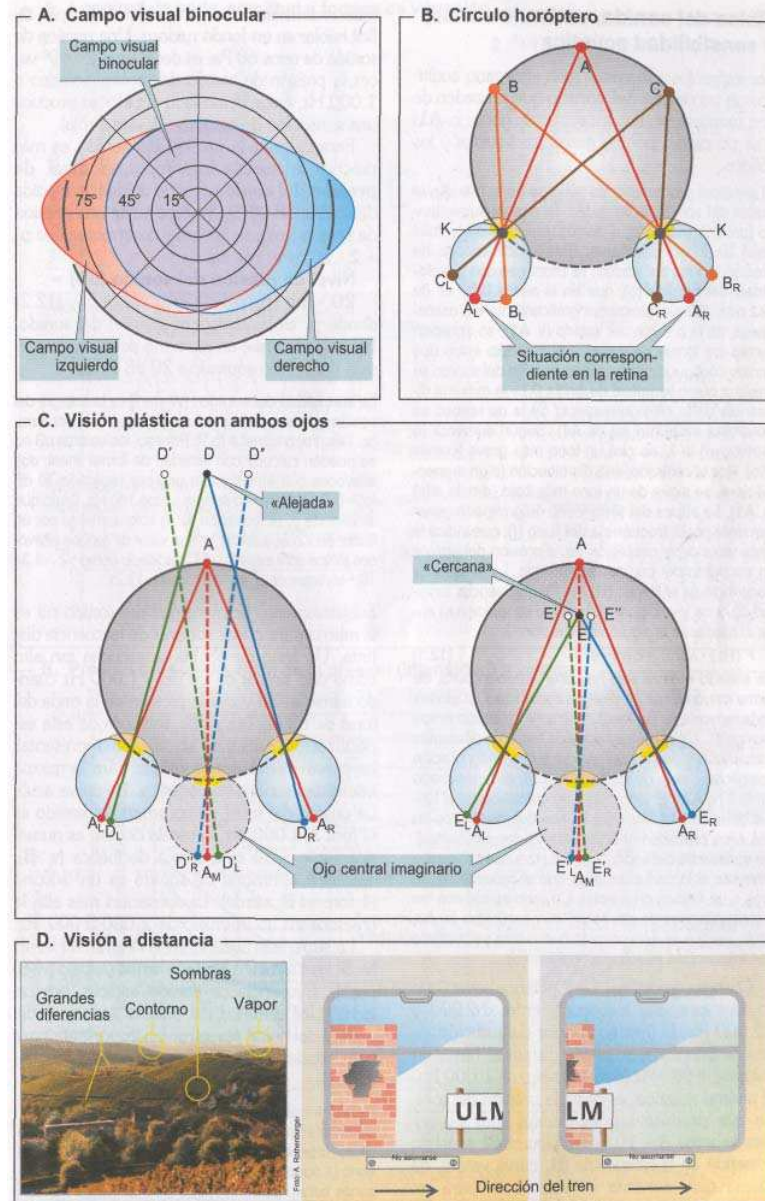


Tabla 12.26 Movimientos de los ojos, visión lejana

Física del sonido, estímulo sonoro y sensibilidad acústica

Los estímulos adecuados para el órgano auditivo son las ondas del sonido que proceden de una fuente de sonido (p. ej., de un gong; v. A1) y se propagan por los gases, los líquidos y los sólidos.

El principal propagador de sonidos es el *aire*. En la fuente del sonido, la densidad del aire va aumentando (presión más alta) o disminuyendo (presión más baja) de forma alternante. Estas fluctuaciones de presión (ondas del sonido) se propagan con la **velocidad del sonido** (*c*), que en el aire a 0 °C es de 332 m/s. Si se representan gráficamente las oscilaciones de la presión del sonido (v. A1), se aprecian curvas en forma de ondas. La distancia entre dos puntos contiguos con la misma presión del sonido se designa como **longitud de onda** (λ) y la máxima diferencia de la presión respecto de la de reposo se denomina **amplitud** (*a*) (v. A1). Según aumenta (o disminuye) la λ , se oír un tono más grave (o más alto). Por el contrario, una disminución (o un aumento) de *a*, se sigue de un tono más bajo (o más alto) (v. A1). La **altura del tono** viene determinada generalmente por la frecuencia del **tono** (*f*), que indica la frecuencia de la oscilación de la presión del sonido en un punto del campo de audición. La unidad de frecuencia es el **Herzio** ($\text{Hz} = \text{s}^{-1}$). Frecuencia, longitud de onda y velocidad del sonido se relacionan entre sí mediante la siguiente ecuación:

$$f (\text{Hz}) \cdot \lambda (\text{m}) = c (\text{m} \cdot \text{s}^{-1}) \quad [12.1]$$

En sentido estricto sólo hay una vibración pura, de forma sinusoidal, que se designa como **tono**. El «tono» de la mayoría de las fuentes de sonido (instrumentos musicales, canto) se compone de tonos de diferentes frecuencias y amplitudes. Así se forma una vibración complicada, pero de forma periódica, el denominado **timbre** (v. A2). El tono más bajo contenido en el timbre determina la altura del «tono» del mismo, los tonos altos producen el timbre (tonos *concomitantes*). Un «primer do del soprano» (440 Hz = normal) suena diferente si lo canta un tenor que si procede de un arpa o un órgano o un violín. Un caso aparte son las superposiciones de dos tonos muy parecidos (v. A3, azul), ya que el denominado **batimiento** se produce con frecuencias muy bajas (v. A3, rojo).

Campo auditivo. Una persona joven oye sonidos con una frecuencia entre 16.000 y 20.000 Hz. El **límite superior de audición** en una persona mayor puede disminuir hasta un valor de 5.000 Hz (*presbiacusia*). A 1.000 Hz, el umbral acústico, es decir, la presión del sonido que produce una sensación auditiva, asciende unos $3 \cdot 10^{-5}$ Pa. El umbral acústico depende de la frecuencia (B, curva verde), de forma que aumenta notablemente para un tono si suena otro al mismo tiempo. Este en-

mascamamiento es lo que hace, por ejemplo, difícil hablar en un fondo ruidoso. Una presión de sonido de unos 60 Pa, es decir, unas $2 \cdot 10^6$ veces la presión de sonido del umbral acústico a 1.000 Hz, exige demasiado al oído: se produce una sensación *dolorosa* (v. B, curva roja).

Para calcular la presión del sonido es más práctica la medida logarítmica, el nivel de presión del sonido, con la unidad de medida **decibelio** (dB NPS). Si se parte de una presión de sonido (voluntariamente) determinada de $p_0 = 2 \cdot 10^{-5}$ Pa, resulta:

$$\text{Nivel de presión del sonido (dB)} = 20 \cdot \log(p/p_0) \quad [12.2]$$

donde *p*, es la verdadera presión del sonido. Esto significa que un aumento del nivel de presión del sonido equivale a 20 dB NPS.

La intensidad del **sonido** I [$\text{W} \cdot \text{m}^{-2}$] es la energía del sonido que atraviesa la unidad de superficie por tiempo. *I* es proporcional a $(p_0)^2$. Por eso, los valores dB no se pueden calcular con facilidad de forma lineal; dos altavoces que emiten cada uno por separado 70 dB ($P_s = 6,3 \cdot 10^{-2}$ Pa) no suman juntos 140 Hz. Dado que el valor de *P*, (v. ecuación 12.2) solo aumenta por un factor de $\sqrt{2}$ al duplicar la *Y*, el valor de ambos altavoces juntos sólo sería 73 dB (calculado como $\sqrt{2} \cdot 6,3 \cdot 10^{-2}$ en lugar de *p*, en la ecuación 12.2).

Subjetivamente la intensidad del sonido no es la misma para ondas sonoras de frecuencia distinta. Un tono de 63 Hz se escucha tan alto como uno similar de 20 dB y 1.000 Hz cuando aumenta 30 veces la presión de la onda del tono de 63 Hz (+29 dB). Después de esta especificación subjetiva, se pueden representar las curvas del diagrama dB-Hz para la misma intensidad sonora (isófonos; v. B, curva azul). La unidad del **nivel de volumen** del sonido es el **fon**. A 1.000 Hz, la escala del fon es numéricamente igual a la escala decibélica (v. B). También el umbral de sonido es un isófono (4 fon; v. B, verde). La sensación más alta la tenemos en un intervalo de 2.000-5.000 Hz. La superficie auditiva en el diagrama Hz/dB (v. B) está también limitada arriba y abajo (v. B) por la frecuencia de sonido audible, por un lado, y los isófonos del umbral auditivo y del umbral del dolor por otro. Lo importante para comprenderlo es la **zona principal del lenguaje** (v. B).

Para determinar si el volumen de un tono de frecuencia invariable es doble o la mitad, se introduce el concepto intensidad **del sonido** (unidad de medida: sonó [*I* sonó = 40 fonos para 1.000 Hz]). Dos (o 0,5) sonos tienen un sonido, que para la misma frecuencia se perciben con doble (o la mitad) de intensidad.

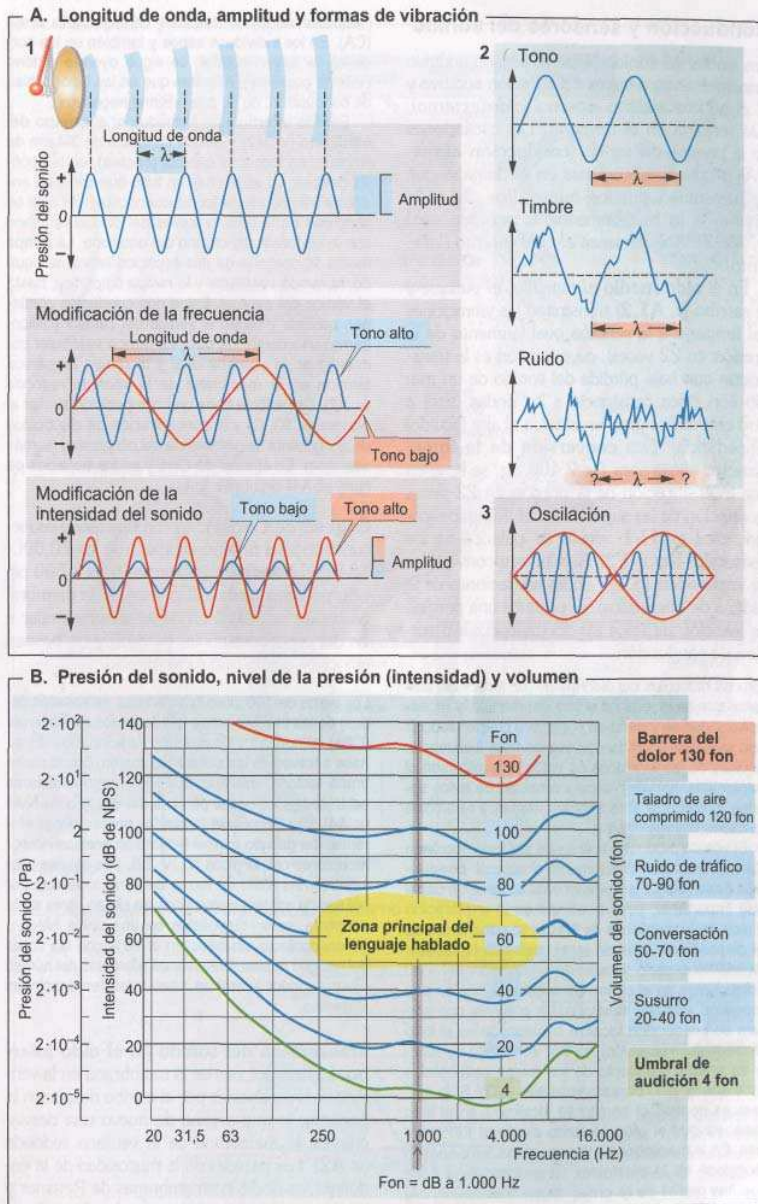


Tabla 12.27 Física del sonido

Conducción y sensores del sonido

Las ondas del sonido llegan al órgano auditivo principalmente a través del pabellón auditivo y el conducto auditivo externo (oído externo), que termina en el **timpano**. Las oscilaciones de la presión del sonido (conducción **aérea**, CA) producen vibraciones en el timpano que se transmiten por los **huesecillos del oído medio**, a la membrana de la **ventana oval** (v. A1.2). Ahí comienza el **oído interno** (**labe-rinto**).

En el **oído medio** el **martillo**, el **yunque** y el **estribo** (v. A1.2) transmiten las vibraciones del timpano a la ventana oval (aumento de la presión en 22 veces), cuya función es la transmisión con baja pérdida del sonido de un medio con poca resistencia a las ondas (aire) a otro que ofrece gran resistencia al aire (líquido) (impedancia). Esta conversión de la impedancia, eficaz para $f < 2.400$ Hz, se basa en una intensificación de la presión en 22 veces (la relación de las superficies del timpano/ventana oval es 17:1; efecto de palanca de los huesecillos factor 1,3). Si falta este convertidor de impedancia (p. ej., en las alteraciones de la cadena de huesecillos), se produce una pérdida de audición de unos 20 dB (hipoacusia o sordera de conducción).

Los dos músculos del oído medio (*m. tensor del timpano*, que se inserta en el asa del martillo, y *m. es-tapedio*, que se inserta en el estribo) pueden reducir algo la transmisión de sonidos de baja frecuencia. Algunas de las funciones de estos músculos son el mantenimiento reflejo de la intensidad de estos sonidos, protección ante sonidos fuertes y reducción de ruidos desagradables.

El sonido produce vibraciones por todo el cráneo que se transmiten directamente al caracol: **conducción ósea** (CO). Fisiológicamente no tiene un papel muy importante, pero sí es útil en la exploración clínica: en la **maniobra de Weber** se pone el asa de un diapásón vibrando en el centro de la cabeza. Un individuo sano localiza la producción del tono exactamente en el centro de la cabeza, debido a la impresión acústica simétrica. Un paciente con sordera de **conducción** localiza el diapásón en el lado afectado (**lateralización**), ya que ahí la falta del efecto de enmascaramiento de los ruidos ambientales hace que el tono parezca más alto (CO). Si la sordera es central, el sonido se localizará en el lado sano, ya que el oído afectado siente el tono más bajo. En la **maniobra de Rinne**, el asa del diapásón se coloca en la mastoidea (la protuberancia ósea que hay detrás de la oreja) de un lado (CO + CA) hasta que el paciente deje de oír el tono, mante-

niendo entonces el diapásón delante de la oreja (CA). En los individuos sanos y también en las sorderas de origen central, se sigue oyendo el tono («Rinne positivo»), mientras que en las hipoacusias de conducción, no se oye («Rinne negativo»).

El **oído interno** está formado por el **órgano del equilibrio** (v. 342) y por un conducto de 3-4 cm de longitud, en forma de caracol (**cóclea**), en la apófisis petrosa, en el que hay un tubo que contiene **endolinfa** (**rampa media** [conducto coclear]), el cual se relaciona en la base a través del ductus reuniens con la endolinfa del órgano del equilibrio. La rampa media se continúa de dos espacios llenos de líquido, la **rampa vestibular** y la **rampa timpánica**, hasta el vértice del caracol. Estos dos conductos contienen **perilinf**a y llegan al vértice del caracol (helico-trema) uno dentro de otro. La rampa vestibular comienza en la **ventana oval** y la rampa timpánica termina en la membrana de la **ventana redonda** (v. A2). La perilinf

tiene una composición similar al plasma (v. 93, C) y la concentración de electrolitos de la endolinfa se parece a la del citoplasma (v. más adelante). En el **túnel de Corti** y en los espacios de Nuel (v. A4) circula perilinf

El **órgano de Corti**. Las células sensoriales (secundarias) del órgano auditivo son las 10.000-12.000 células pilosas externas y las 3.500 células pilosas internas, dispuestas en la membrana basilar (v. A4). Son de estructura similar a las del órgano vestibular (v. 342) y no poseen cinocilios o sólo uno rudimentario.

Los cerca de 100 cilios (verdaderas microvellosidades) de las tres hileras de **células pilosas** externas (**CPE**) cilíndricas y finas están relacionados en su base a través de las células de sostén, con la membrana tectoria, mientras que los cuerpos celulares están rodeados por la perilinf

del espacio de Nuel (v. A4). Las CPE están **inervadas** por las ramas eferentes del ganglio espiral (y también acetilcolina por receptores colinérgicos N_{M} , v. 82). Las células pilosas internas (CPI) en forma de pera, rodeadas por células de sostén, cuyos cilios se sitúan **libres** en la endolinfa, están dispuestas en una única hilera y tienen contacto sináptico en el 90% con las fibras del ganglio espiral. Los axones **eferentes** del núcleo olivar superior lateral se unen a las terminaciones aferentes.

Transmisión del sonido en el oído interno. Las vibraciones de la membrana en la ventana oval producidas por el estribo desplazan la perilinf

lo que origina de nuevo una desviación de la membrana de la ventana redonda (v. A2). Las paredes de la mucosidad de la endolinfa, es decir, las membranas de Reissner y basilar (v. D1), producen un desplazamiento

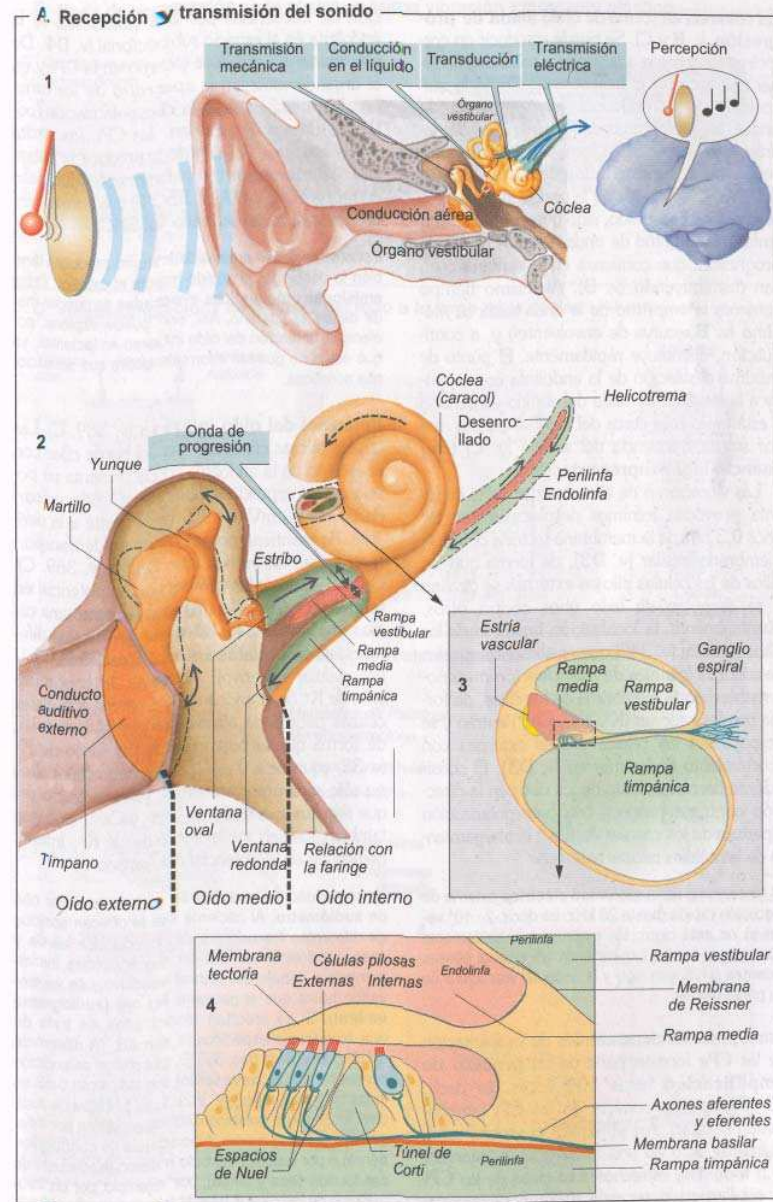


Tabla 12.28 Conducción y sensores del sonido I

p»

del volumen en forma de onda (**onda** de progresión, v. B y C). Se puede «producir un cortocircuito» y llegar a la ventana redonda, sin tener que recorrer el helicotrema. Como la mucosidad de la endolinfa avanza formando ondas, las membranas de Reissner y basilar vibran, una vez contra la rampa vestibular y otra vez contra la rampa timpánica (v. **D1,2**). Además, la velocidad de la onda (no equivale a la velocidad del sonido, sino que es mucho más lenta) y la longitud de onda de estas ondas de progresión, que comienza en la ventana oval, van disminuyendo (v. B). Al mismo tiempo aumenta la **amplitud** de la onda hasta su **máximo** (v. B, «curva de envolvente») y, a continuación, disminuye rápidamente. El punto de máxima desviación de la endolinfa corresponde a la longitud de onda del sonido escuchado y está tanto más cerca del estribo, cuanto mayor sea la frecuencia del sonido (v. C) (**frecuencia-lugar-representación**).

Las vibraciones de la mucosidad de la endolinfa provocan mínimos desplazamientos (de unos 0,3 nm) de la membrana tectoria contra la membrana basilar (v. D3), de forma que los cilios de las células pilosas externas se cizallan y se empujan de lado unos contra otros. Eventualmente, la localización izquierda de los cilios permite (v. 342) que se abran los canales de cationes (**canales de transducción mecansensibles**) en la membrana de los cilios, de forma que los cationes (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) entran y se despolarizan las células pilosas externas con acortamiento de las mismas (v. D3). El consiguiente desplazamiento de los cilios en la dirección contraria produce una hiperpolarización (apertura de los canales de K^+) y el alargamiento de las células pilosas externas.

El mecanismo de la motilidad **eléctrica** externa de ejecución rápida (hasta 20 kHz, es decir, $2 \cdot 10^4$ ve-ces/s) no está claro; sin embargo, probablemente intervengan la alta turgencia en las células pilosas externas (128 mm Hg!) y la especial estructura de su pared celular.

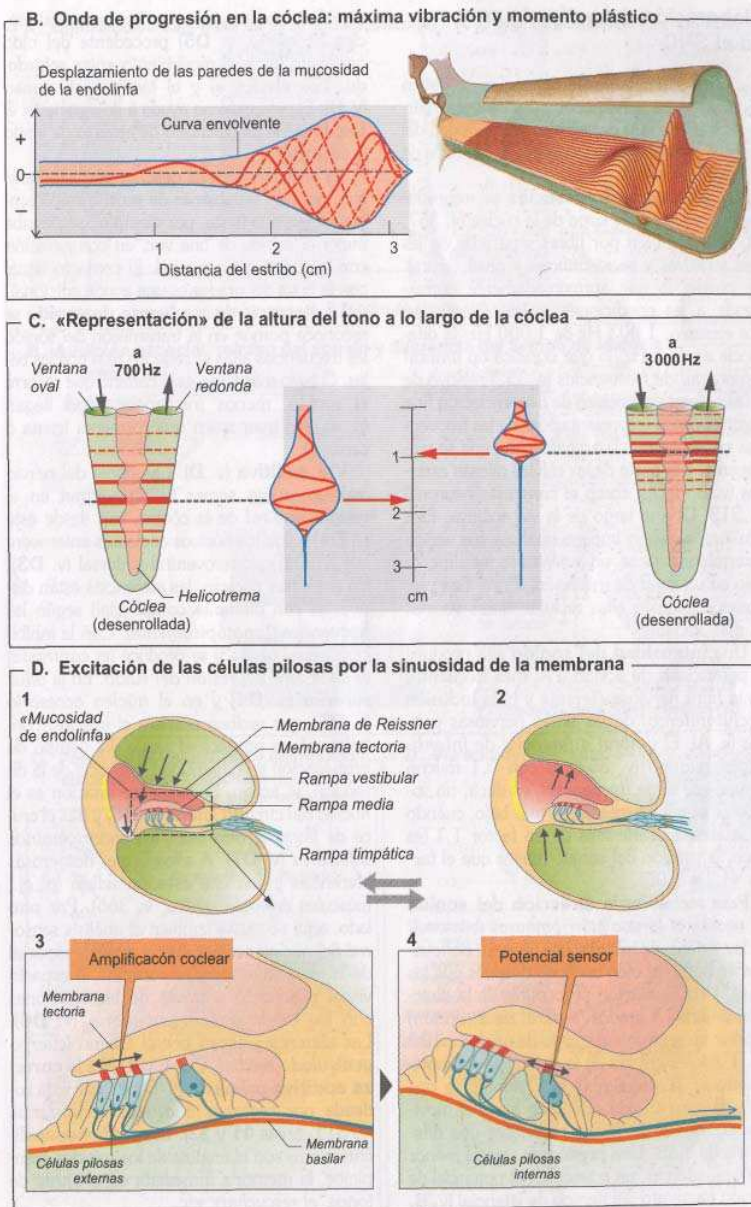
Estos procesos dependientes de la excitación de las CPe forman parte de un **proceso** de amplificación (unas 100 veces, es decir, 40 dB), que se conecta en las CPi (amplificación coclear). Así se explica el umbral especialmente bajo en una frecuencia y distancias (0,5 mm) muy estrechas. Los cilios de las CPi se cizallan en la zona de máxima representa-

ción de frecuencias por las vibraciones de la endolinfa en el espacio subtectorial (v. D4). De esta manera se produce (como en la CPe y en el órgano vestibular) la **apertura de los canales de transducción** y la despolarización (potencial de sensor), que en las CPi, **los verdaderos sensores del sonido**, produce la liberación del transmisor (probablemente glutamato en receptores AMPA, v. 55, F) y la consiguiente transmisión del estímulo al SNC.

Estas vibraciones en el oído interno producen también la descarga de sonido hacia el exterior. Estas **emisiones otoacústicas evocadas** se pueden medir desde el tímpano. Así, se puede explorar, por ejemplo, la función del oído interno en lactantes, ya que éstos no pueden informar sobre sus sensaciones acústicas.

Potencial del oído interno (v. 369, C). Las células pilosas contactan en el borde ciliar con el espacio de la endolinfa, que presenta un potencial **de reposo** (= **potencial endococlear**) de unos +80 mV a +110 mV frente a la perilinfa. Se mantiene por un proceso de transporte activo en las estrias **vasculares** (v. 369, C). Como las CPe y las CPi tienen un potencial en reposo de -70 o -40 mV, en la membrana celular que contiene los cilios se genera una diferencia de potencial de 150-180 o 120-150 mV (intracelular negativo). Además, la concentración de K^+ de la endolinfa se parece a la de las células pilosas de alrededor de 140 mmol/l, de forma que el potencial de equilibrio de K^+ (v. 32) equivale a 0 mV. Estos potenciales altos no sólo se comportan como «fuerzas tractoras» que regulan la entrada de Na^+ y Ca^{2+} , sino que también median en la entrada de K^+ , interviniendo así en el potencial de sensor.

La capacidad de audición se puede explorar con un **audiómetro**. Al paciente se le ofrecen sonidos de diferentes frecuencias de conducción aérea y osea. La presión del sonido se encuentra inicialmente por debajo del umbral auditivo y se va elevando hasta que el paciente lo oye (**audiograma umbral**). Si se precisan tonos altos, se trata de una **hipoacusia** especificada en dB. (A diferencia del diagrama de la pág. 363, B, el umbral de audición normal [v. 363, B, curva verde] se indica con 0 dB en todas las frecuencias!) (v. 362). Las pérdidas de audición, junto con la presbiacusia, se producen por inflamación del oído medio (hipoacusia de conducción aérea) o por lesiones del oído interno (hipoacusia de conducción ósea y aérea), por ejemplo, por un traumatismo de las células pilosas tras una explosión.



Elaboración del estímulo sonoro en el SNC

Las siguientes cualidades del sonido se deben codificar en el nervio acústico para transmitirlo: 1) frecuencia(s) del sonido, 2) intensidad del sonido, 3) dirección del sonido y 4) distancia de la fuente del sonido.

Las diferentes **frecuencias** se «reproducen» separadas a lo largo de la cóclea (v. 367, C), se transmiten por fibras separadas de las vías auditivas y se identifican a nivel central. Se puede, lo que aproximadamente corresponde a las condiciones reales, diferenciar, por ejemplo, 1.003 Hz de 1.000 Hz: la diferencia es de 3 Hz, lo que significa un umbral *diferencial de frecuencias* (v. 352) relativo de 0,003. A esta capacidad de diferenciación fina contribuyen la «representación» de las frecuencias en la cóclea y la amplificación que se realiza en él por parte de las células pilosas externas (v. 366), así como el contraste neuronal (v. 313, D) a lo largo de la vía auditiva. Esta fina sintonización implica que una frecuencia determinada tiene un umbral especialmente bajo en un lugar de «representación». Las presiones de sonido altas reclutan fibras vecinas (v. más adelante).

Una intensidad del sonido alta produce a) potenciales de acción (PA) más frecuentes en la fibra nerviosa eferente y b) la inclusión (*reclutamiento*) de las fibras nerviosas vecinas (v. A). El *umbral diferencial de intensidades relativo* (v. 352) es con 0,1 mucho mayor que el de frecuencias, es decir, un sonido se percibirá más alto o más bajo, cuando su intensidad varíe más de un factor 1,1 (es decir, la presión del sonido mayor que el factor $V_{t1} = 1,05$).

Para reconocer la dirección del sonido es necesaria la audición *binaural* (bilateral): a) las ondas de sonido que entran *oblicuamente* llegan al oído un poco después que las otras. Una desviación perceptible de la dirección de unos 3 grados (*umbral de dirección*) supone un retardo del sonido de unos $3 \cdot 10^{-5}$ en el oído orientado en la dirección del movimiento (v. B, izquierda). b) El sonido se oye más bajo en el oído orientado hacia el movimiento, donde se puede reconocer una diferencia de 1 dB. Una presión de sonido menor origina, además, un retardo en el potencial de acción (aumento del tiempo de latencia) (v. B,

derecha), por lo que la excitación central (núcleo accesorio, v. D5) procedente del oído orientado hacia el movimiento entra *retardada*. Los efectos a) y b) también se suman (v. B). El oído externo ayuda a diferenciar si el sonido viene de delante o de atrás (o de abajo o de arriba).

La audición bilateral descrita posibilita también que, en situaciones de mucho ruido ambiental (en una fiesta, por ejemplo), se perciba mejor el sonido de una voz, en comparación con la audición monoaural. El contacto visual con la boca del orador es una ayuda adicional.

La distancia de una fuente de sonido se reconoce porque en la transmisión del sonido las frecuencias altas se reducen más que las bajas. Cuanto más largo es el camino que recorre el sonido, menos frecuencias altas llegan (p. ej., los truenos en una tormenta lejana o cercana).

Vía auditiva (v. D). Las fibras del nervio auditivo, cuyos somas se encuentran en el *ganglio espiral* de la cóclea, van desde éste (v. D1) hacia los núcleos cocleares anteroventral (v. D2), posteroventral y dorsal (v. D3). En estos tres núcleos, las aferencias están dispuestas con diferente complejidad según las frecuencias (*tonotópicamente*). Con la inhibición lateral (v. 313) se produce un contraste, es decir, una *supresión del ruido*. En la *oliva superior* (v. D4) y en el *núcleo accesorio* (v. D5), que reciben primero el impulso contralateral, se produce el ajuste del tiempo de propagación y la intensidad (audición de la dirección, v. antes). La siguiente estación es el *núcleo del circuito lateral* (v. D6) y tras el cruce de fibras al otro lado, los *cuadrigéminos inferiores* (v. D7). A ellos llegan numerosas aferencias y son una estación refleja (p. ej., músculos del oído medio, v. 366). Por otro lado, aquí se ajusta también el análisis sensorial del núcleo coclear con el análisis espacial de la oliva superior y se coordina el espacio visual y acústico a través de las relaciones con los *cuadrigéminos superiores* (v. D8). Las aferencias llegan por el tálamo (cuerpo geniculado medial, CGM; v. D9) a la corteza auditiva primaria (v. D10), que está rodeada por *regiones auditivas secundarias* (v. 311, áreas 41 y 22). Las funciones de dicho centro son el análisis de los sonidos complejos, la memoria inmediata en el ajuste de tonos, el «escuchar», etc.

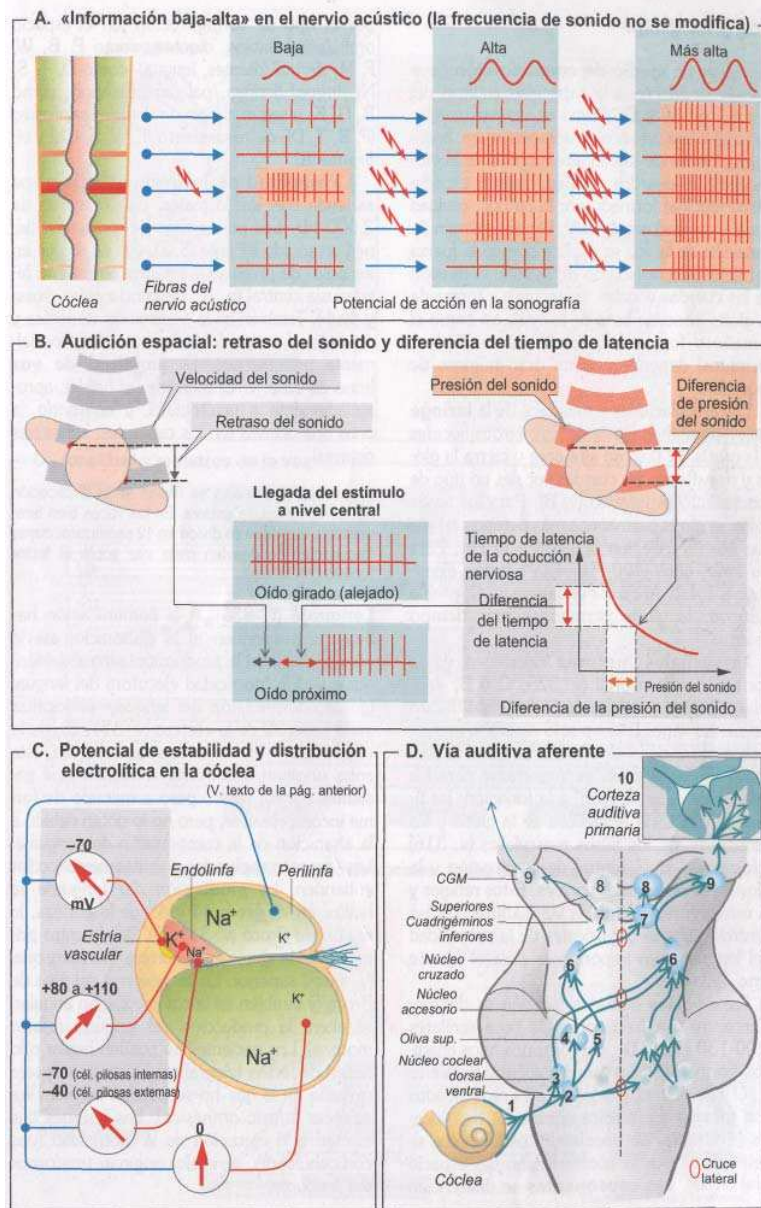


Tabla 12.30 Elaboración del sonido en el SNC

Voz y lenguaje

La voz es un medio de comunicación cuyo trabajo se adecúa a la capacidad auditiva del hombre (v. 368, B). Como en un instrumento de aire, existe un espacio aéreo (tráquea, bronquios), de donde sale el aire a través de la glotis entre las cuerdas vocales, hasta el espacio aéreo (bocina) formado por la faringe, cavidad bucal y cavidad nasal (v. A). El gran margen de variación de la voz se explica porque la fuerza del flujo de aire (sonido de la voz), la tensión de las cuerdas vocales, la anchura y forma de la glotis (tono de base de la voz), así como el tamaño y forma del espacio aéreo (timbre, formatos) dependen de un gran número de músculos.

Las articulaciones y músculos de la laringe intervienen en el ajuste de las cuerdas vocales y la glotis. El flujo de aire abre y cierra la glotis y transfiere a las cuerdas vocales un tipo de movimiento progresivo (v. B). Para los tonos bajos, la glotis permanece más tiempo cerrada que abierta (relación 5:1 con 100 Hz). Para los tonos altos (400 Hz), esta relación disminuye a 1,4:1. Al cantar en falsete (v. C, azul) o susurrar, la glotis permanece más tiempo abierta.

Las **señales motoras** provienen de la corteza motosensorial (v. 325, CyB, «lengua», «faringe») y alcanzan la zona del núcleo del nervio vago. Éste no sólo realiza la inervación motora de la glotis, sino también la sensitiva, lo que además es importante para los reflejos de defensa (¡tos!) y la fonación: las fibras sensibles de la mucosa de la glotis y las sensoriales de los husos musculares (v. 316) informan a nivel central de la situación y la tensión de las cuerdas vocales. Estos reflejos y la estrecha relación de la vía auditiva con los centros bulbares y corticales de la motricidad del lenguaje son importantes para el ajuste fino de la voz.

Las **vocales** habladas también se diferencian entre sí a frecuencias de boca similares (100-130 Hz; v. D), por los tonos altos añadidos (formatos). Son características las uoca/es *A*, *U* e *I* (v. D). *O*, *E* y las uoca/es modificadas son sonidos intermedios entre estas tres vocales («triángulo de vocales»). Los formatos se determinan por la conformación del espacio oral (v. D). Las consonantes se diferencian

por el tipo de **configuración** (en el espacio oral) labial/ (labios, dientes), como *P*, *B*, *W*, *F*, *M*; dentó/ (dientes, lengua), como *D*, *T*, *S*, *N*; lingual (lengua, paladar posterior), como *B*, *G*, *K*, y según el tipo de sonido: **explosivo** (*P*, *B*, *T*, *D*), de **rozamiento** (*F*, *W*, *S*, *Ch*) y **vibrante** (*R*).

La amplitud de la frecuencia de la voz asciende con los formatos, de 40 a más de 2.000 Hz. Las partes altas de frecuencia tienen un sonido silbante (*S*, *Z*), que no se oye en los casos de presbiacusia y otras formas de hipoacusia central (p. ej., diferencia entre «bass» y «bad»). También en la transmisión telefónica y de radio, los sonidos silbantes son especialmente pretenciosos. La amplitud de voz (tono de base; v. C) asciende, **al hablar**, aproximadamente a una octava, y cantando, a unas dos octavas (en los cantantes, sobre tres octavas).

Las **escalas** normales se basan en la duplicación de la frecuencia, la **octava**. En las voces bien temperadas, la octava se divide en 12 semitonos, cuyas frecuencias se desvían cada vez sobre el factor 1,0595 ($^{12\sqrt{2}}$).

Lenguaje (v. 336). A la comunicación hablada corresponden a) la elaboración de lo oído (v. 368), b) la producción central del lenguaje y c) la motricidad ejecutora del lenguaje. La comprensión del lenguaje se localiza en la zona 22 de la corteza (v. 311, D), de la región de *Wernicke*. Las lesiones en esta zona originan una **afasia sensitiva**. Los pacientes hablan fluido, pero a menudo de forma incomprensible, pero no lo notan debido a la alteración de la comprensión del lenguaje. Las frases complicadas o leídas tampoco las entienden. La producción del lenguaje se realiza en las áreas 44 y 45 de la corteza, la región de *Broca* (v. 311, D). Es el centro primario del lenguaje en la corteza motosensorial (v. antes) superior. En las lesiones del área de *Broca* (y también de la circunvolución angular) se altera la producción del lenguaje (**afasia motora**). Los pacientes no pueden hablar o lo hacen de forma telegráfica. Existe una tercera variante en la que no se pueden recordar las palabras (**afasia amnésica**). Las lesiones que afectan a la ejecución de la motricidad (vías corticobulbares, cerebelo) originan trastornos del lenguaje.

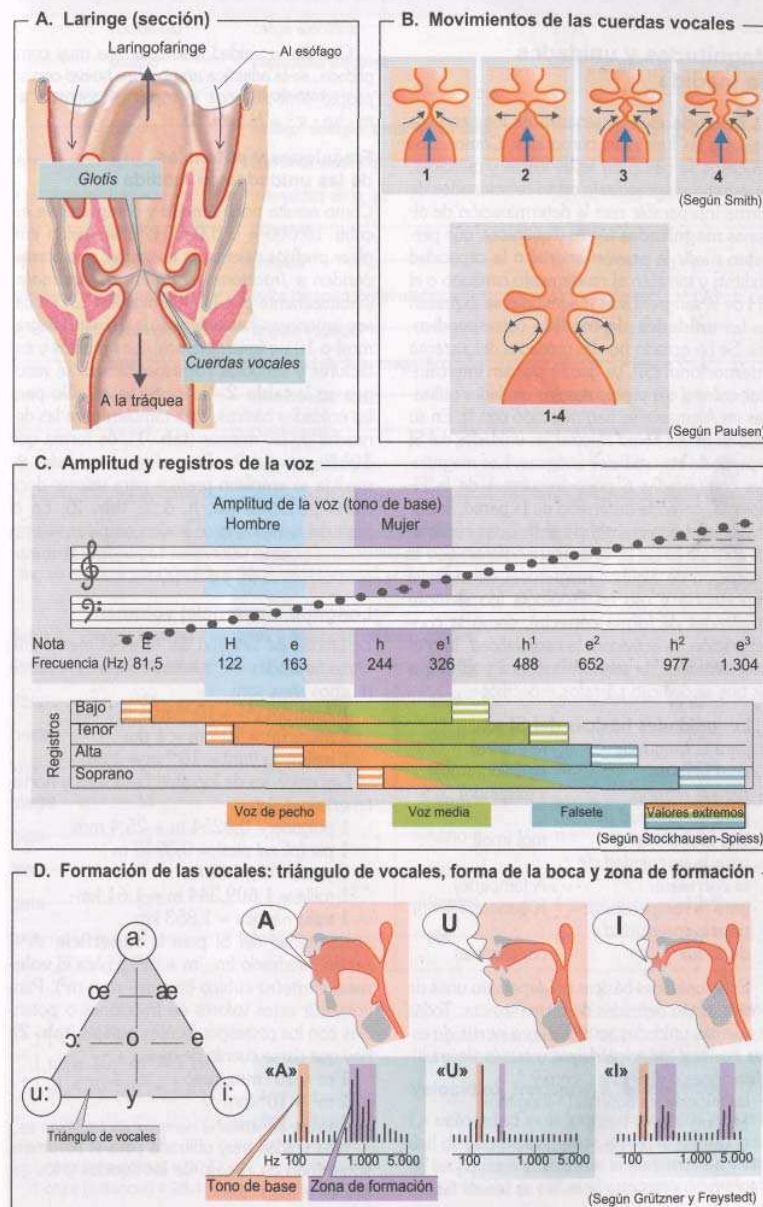


Tabla 12.31 Voz y lenguaje

Apéndice

Magnitudes y unidades de medida

La Fisiología es la enseñanza de los procesos vitales y las funciones corporales. Como estos procesos se basan en leyes físicas y químicas, su estudio y aprendizaje están relacionados de forma inseparable con la determinación de algunas magnitudes físicas y químicas, que permiten medir la presión arterial o la capacidad auditiva y también el rendimiento cardíaco o el pH de la sangre. Estas magnitudes se expresan en las unidades de medida correspondientes. Se ha optado por las unidades del sistema internacional (S_I), ya que se pueden intercambiar entre sí sin problemas (las unidades utilizadas en Alemania se han marcado con *). En su caso se indica cómo calcular las unidades del SI a partir de las unidades antiguas. Las magnitudes complicadas o poco frecuentes de la Fisiología, como la distensión de la pared, la distensibilidad o la resistencia al flujo, se explican en el capítulo del libro correspondiente, con la excepción de algunas magnitudes de especial importancia y uso en Fisiología (no siempre empleadas de forma correcta), como la concentración, la actividad, la osmolalidad, la presión osmótica, la presión oncótica y el pH, a las que se dedican párrafos específicos.

Las unidades **básicas** del SI son:

- para la longitud: m (metro)
- para la masa: kg (kilogramo)
- para el tiempo: s (segundo)
- para la cantidad de una sustancia: mol (mol)
- para la intensidad de la corriente: A (amperio)
- para la temperatura: K (grados Kelvin)
- para la intensidad de la luz: cd (candela)

Estas unidades básicas no dependen unas de otras y están definidas de forma exacta. Todas las demás unidades se deducen a partir de estas básicas, principalmente a través de multiplicaciones o divisiones, como:

- las superficies (longitud · longitud): $(m \cdot m) = m^2$
- la velocidad (longitud/tiempo): $m \cdot s^{-1}$

Cuando la unidad resultante sea muy complicada, se la adjudica un nombre nuevo con su propio símbolo, por ejemplo la potencia es $m \cdot kg \cdot s^{-2} = N$ (tab. 1).

Fracciones y potencias de las unidades de medida

Como resulta poco sencillo y comprensible escribir 10.000 g o 0,00001 g, se suelen emplear *prefijos* delante de la unidad, que corresponden a *fracciones o potencias decimales* (habitualmente por 1.000 unidades). En los casos anteriores hablaríamos de 10 kg (kilogramos) o 10 μ g (microgramos). Los prefijos y sus factores y símbolos correspondientes se recogen en la tabla 2. Se emplean no sólo para las unidades básicas, sino también para las derivadas de las mismas (tab. 1), de forma que 10^3 Pa son 1 kPa. Para algunas unidades de medida se emplean prefijos para valores decimales pequeños (da, h, d, c; tab. 2). En el caso del tiempo no se suelen emplear valores decimales, sino valores en segundos (s), *minutos* (m), *horas* (h) y *días* (d).

Longitud, superficie, volumen

La unidad de longitud del SI es el metro (m). Otras unidades de medida utilizadas durante muchos años son:

- 1 Ånström (Å) = 10^{-10} m = 0,1 nm
- 1 miera (μ) = 10^{-6} m = 1 μ m
- 1 milimicra (μ m) = 10^{-9} m = 1 nm

Las unidades de longitud británicas y norteamericanas son:

- 1 pulgada = 0,0254 m = 25,4 mm
- 1 pie (plural pies) = 0,3048 m
- 1 yarda = 0,9144 m
- 1 milla = 1.609,344 m = 1,61 km
- 1 milla náutica = 1,853 km

La unidad del SI para la superficie es el metro cuadrado ($m \cdot m = m^2$) y para el **volumen** el metro cúbico ($m \cdot m \cdot m = m^3$). Para convertir estos valores en fracciones o potencias con los correspondientes prefijos (tab. 2), hay que darse cuenta de que:

- $1m = 10^3$ mm, pero
- $1m^2 = 10^6$ mm² y
- $1m^3 = 10^9$ mm³

Una unidad muy utilizada para el **volumen**, sobre todo en el caso de los líquidos y los gases, es el litro* (l):

Tabla 1 Algunas de las unidades del SI derivadas de las unidades básicas del SI m, kg, s y A

C	coulombio	carga eléctrica	$s \cdot A$
F	faradio	capacidad eléctrica	$C \cdot V^{-1} = m^{-2} \cdot kg^{-1} \cdot s^4 \cdot A^2$
Hz	herzio	frecuencia	s^{-1}
J	julio	trabajo, energía, cantidad de calor	$N \cdot m = m^2 \cdot kg \cdot s^{-2}$
lm	lumen	corriente eléctrica	$cd \cdot sr$
lx	lux	intensidad de la luz	$lm \cdot m^{-2} = cd \cdot sr \cdot m^{-2}$
N	newton	potencia	$m \cdot kg \cdot s^{-2}$
Pa	pascal	presión	$N \cdot m^{-2} = m^{-1} \cdot kg \cdot s^{-2}$
S	siemens	valor de conducción eléctrica	$\Omega^{-1} = m^{-2} \cdot kg^{-1} \cdot s^3 \cdot A^2$
sr	estereoradian	ángulo espacial*	$1 (m^2 \cdot m^{-2})$
T	tesla	densidad de flujo magnético	$Wb \cdot m^{-2} = kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-1}$
V	voltio	tensión eléctrica	$W \cdot A^{-1} = m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-1}$
W	vatios	rendimiento	$J \cdot s^{-1} = m^2 \cdot kg \cdot s^{-3}$
Wb	weber	flujo magnético	$V \cdot s = m^2 \cdot kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-1}$
Ω	ohmio	resistencia eléctrica	$V \cdot A^{-1} = m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-2}$

*El ángulo espacial de un cono se define como el cociente entre el plano de corte (S) sobre la superficie del cono (con punto medio en su punta) y el cuadrado de su radio (r^2). La unidad del SI sr corresponde al ángulo espacial para $r = 1$ m y $S = 1$ m², es decir, $1 sr = 1 m^2 \cdot m^{-2}$.

Tabla 2 Prefijos para las fracciones y potencias de las unidades

Prefijo	Símbolo	Factor	Prefijo	Símbolo	Factor
deca	da	10^1	deci	d	10^{-1}
hecto	h	10^2	centi	c	10^{-2}
kilo	k	10^3	mili	m	10^{-3}
mega	M	10^6	micro	μ	10^{-6}
giga	G	10^9	nano	n	10^{-9}
tera	T	10^{12}	pico	p	10^{-12}
peta	P	10^{15}	femto	f	10^{-15}
exa	E	10^{18}	ato	a	10^{-18}

$$1l = 10^{-3} m^3 = 1 dm^3$$

$$1 mi = 10^{-6} m^3 = 1 cm^3$$

$$1 \mu l = 10^{-9} m^3 = 1 mm^3$$

Las unidades de volumen americanas y británicas son:

- 1 onza (americana) = 29,57 ml
- 1 onza (británica) = 28,41 ml.

$$1 \text{ galón americano} = 3,785 l$$

$$1 \text{ galón británico (imperial)} = 4,546 l$$

Velocidad, frecuencia, aceleración

La velocidad es la longitud recorrida por unidad de tiempo y se mide en $m \cdot s^{-1}$. En el caso de los líquidos además de la denominada **velocidad lineal** se utiliza el concepto de «veloci-

dad de volumen» o «velocidad de flujo», que corresponde al *flujo de volumen por unidad de tiempo* medida en $15 \text{ m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$.

El término **frecuencia** alude a las veces que se produce un fenómeno (latido, movimientos respiratorios, etc.) por unidad de tiempo. Las unidades del SI son s^{-1} , también denominadas hercios (**Hz**). También se emplea con frecuencia la unidad min^{-1} , que equivale a:

$$\text{min}^{-1} = 1/60 \text{ Hz} \approx 0,0167 \text{ Hz}.$$

El término **aceleración** indica los cambios de velocidad por unidad de tiempo y se mide en $\text{m} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} = \text{m} \cdot \text{s}^{-2}$. Una aceleración de valores negativos también se denomina retraso. La velocidad con la que acelera un vehículo y la facilidad para frenarlo se miden ambas en $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$.

Potencia, presión

La potencia equivale a la masa por la aceleración (caso especial es el **peso** = potencia del peso = masa por fuerza de la gravedad de la tierra). Dado que la unidad de masa es el kg y la de aceleración $\text{m} \cdot \text{s}^{-2}$, la unidad de potencia será $\text{m} \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2} = \text{N}$ (*Newton*).

Las unidades de potencia empleadas con anterioridad incluyen: 1 dina = $10^5 \text{ N} = 10 \mu\text{N}$ 1 pondio = $9,8 \cdot 10^{13} \text{ N} = 9,8 \text{ mN}$ La presión es la *potencia por unidad de superficie* y su unidad es $\text{N} \cdot \text{m}^{-2} = \text{Pa}$ (pascal). Otras unidades de presión (mm Hg* se utiliza todavía para la presión de los líquidos corporales) se pueden convertir en unidades del SI de la siguiente forma: 1 mm H₂O = 9,8 Pa 1 cm H₂O = 98 Pa

$$\begin{aligned} 1 \text{ mm Hg}^* &= 133,3 \text{ Pa} = 0,1333 \text{ kPa} \\ 1 \text{ torr} &= 133,3 \text{ Pa} = 0,1333 \text{ kPa} \\ 1 \text{ atmósfera técnica (at)} &= 98,067 \text{ kPa} \\ 1 \text{ atmósfera física (atm)} &= 101,324 \text{ kPa} \\ 1 \text{ dina-cm}^{-2} &= 0,1 \text{ Pa} \\ 1 \text{ bar} &= 100 \text{ kPa} \end{aligned}$$

Trabajo, energía, cantidad de calor

El trabajo es la potencia por la distancia y su unidad es $\text{N} \cdot \text{m} = \text{J}$ (julio). La energía y la cantidad de **calor** también se miden en julios, igual que la relación presión · volumen ($(\text{N} \cdot \text{m}^{-2}) \cdot \text{m}^3$): presión-volumen-trabajo.

Otras unidades para el trabajo, la cantidad de calor y la energía se pueden convertir en julios de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} 1 \text{ erg} &= 10^{-7} \text{ J} = 0,1 \text{ MJ} \\ 1 \text{ cal} &= 4,185 \text{ J} \\ 1 \text{ tea} &= 4,185 \text{ J} = 4,185 \text{ kJ} \\ 1 \text{ Ws} &= 1 \text{ J} \\ 1 \text{ kWh} &= 3,6 \cdot 10^6 \text{ J} = 3,6 \text{ MJ} \end{aligned}$$

El rendimiento es el trabajo por unidad de tiempo. Su unidad son los $\text{J} \cdot \text{s}^{-1} = \text{W}$ (vatios). La *corriente calórica* también se mide en W. Otras unidades del rendimiento se pueden calcular de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} 1 \text{ erg} \cdot \text{s}^{-1} &= 10^{-7} \text{ W} = 0,1 \mu\text{W} \\ 1 \text{ cal} \cdot \text{Ir}^{-1} &= 1,163 \cdot 10^{-3} \text{ W} = 1,163 \text{ mW} \\ 1 \text{ PS} &= 735,5 \text{ W} = 0,7355 \text{ kW} \end{aligned}$$

Masa, cantidad de una sustancia, concentración

La **masa** se mide en la unidad básica kilogramo (kg), de forma que se expresa (salvo excepciones) con el prefijo «kilo» (en lugar de Mg se habla de toneladas*, t). La masa se suele medir a través de la atracción que le ejerce la tierra (peso), cuya medida se expresa en unidades de masa (g, kg).

La masa de una molécula o átomo (**masa molecular** o atómica) se suele expresar en Dalton (Da) (no es una unidad del SI). de forma que 1 Da = 1/12 de la masa de un átomo de C^{12} = $1 \text{ kg}/(6,022 \cdot 10^{23})$:

$$\begin{aligned} 1 \text{ Da} &= 1,66 \cdot 10^{-27} \text{ kg} \\ 1.000 \text{ Da} &= 1 \text{ kDa} \end{aligned}$$

La **masa molecular** relativa M_r (antes denominada «peso molecular») se corresponde a la *relación* entre la masa molecular correspondiente y 1/12 de la masa de un átomo de C^{12} . Al ser una medida relativa carece de unidades.

Las unidades de masa americanas y británicas se calculan:

$$\begin{aligned} \text{peso Avoirdupois:} \\ 1 \text{ onza (oz)} &= 28,35 \text{ g} \\ 1 \text{ libra (lb)} &= 453,6 \text{ g} \\ \text{peso de farmacia:} \\ 1 \text{ onza} &= 31,1 \text{ g} \\ 1 \text{ libra} &= 373,2 \text{ g} \end{aligned}$$

Una magnitud empleada para la masa es la cantidad de sustancia, que se expresa en moles (símbolo mol). Un mol de una sustancia se compone de tantos fragmentos (átomos.

moléculas, iones) como quepan en 12 g del núcleo C^{12} , a saber $6,022 \cdot 10^{23}$ fragmentos. Para **calcular** la cantidad de sustancia en la **masa** se sabe que 1 mol es la masa de sustancia (en g) que corresponde con la masa molecular, iónica o atómica relativa de la misma, es decir, cuántas veces supera la masa del átomo, molécula o ion 1/12 parte de la del átomo de C^{12} . Ejemplos:

- masa molecular relativa de H₂O: 18
1 mol de H₂O = 18 g de H₂O
- masa atómica relativa de Na: 23
1 mol de iones Na^+ = 23 g de iones Na^+
- masa molecular relativa de CaCl₂:
(40 + 2)·35,5 = 111
1 mol de CaCl₂ = 111 g de CaCl₂
(1 mol de CaCl₂ contiene 2 moles de iones Ch y 1 mol de iones Ca^{2+})

SI se dividen los moles por la *valencia* del ion correspondiente, se obtiene la masa *equivalente* que se mide en val (Inglés, eq; ninguna de las dos son unidades del SI). En los iones monovalentes el mol equivale a la val.

$$\begin{aligned} 1 \text{ val de } \text{Na}^+ &= 1 \text{ mol de } \text{Na}^+ \\ \text{cuando los iones son divalentes (como } \text{Ca}^{2+}\text{):} \\ 1 \text{ val de } \text{Ca}^{2+} &= 1/2 \text{ mol de } \text{Ca}^{2+} \text{ o} \\ 1 \text{ mol de } \text{Ca}^{2+} &= 2 \text{ val de } \text{Ca}^{2+} \\ \text{Otra medida dependiente del mol es el osmol (osm).} \end{aligned}$$

Magnitudes eléctricas

El desplazamiento de las partículas con carga eléctrica negativa (electrones de carga negativa) por un hilo conductor se denomina corriente eléctrica y la relación entre el número de partículas/tiempo que se desplazan se denomina intensidad de la corriente. Su unidad es el **amperio** (A). También se denomina *corriente iónica* y se mide en amperios el desplazamiento de iones (Na^+ , Ch) a través de la membrana celular. La corriente eléctrica sólo se produce cuando exista una diferencia de potencial eléctrico, también denominada tensión o potencial, que se pueden producir con un dinamo o batería. En el organismo esta tensión se produce principalmente por el transporte iónico (v. 32). La unidad de potencial eléctrico es el **voltio** (V: tab. 1)

La cantidad de corriente que circula para un voltaje determinado depende de la resis-

tencia eléctrica (*ley de Ohm*-, tensión = corriente · resistencia) y se mide en ohmios (Ω : tab. 1). La inversa (1/resistencia) es el **valor** de conducción eléctrica medida en Siemens ($\text{S} = \Omega^{-1}$). En la membrana, la resistencia depende de su superficie ($\Omega \cdot \text{m}^{-2}$). La inversa de la conducción eléctrica es la conductividad iónica ($\Omega^{-1} \cdot \text{m}^2 = \text{S} \cdot \text{m}^2$) (v. 32)

El trabajo o **energía** eléctrica se mide en julios (**J**) o vatios por segundo (Ws). como todos los tipos de trabajo, y el rendimiento eléctrico, como todos, en vatios (W).

La capacidad eléctrica de un condensador o, en fisiología, de la membrana celular es la relación entre la carga (C) y el voltaje (V), que se mide en *faradios* (F; tab. 1).

En la **corriente continua** el flujo siempre se dirige en la misma dirección, mientras que en la **corriente** alterna cambia, denominándose *frecuencia* (Hz) al número de veces que lo hace por unidad de tiempo. La frecuencia de la red de luz normal es 50 Hz.

Temperatura

La unidad del SI para la temperatura es el Kelvin (K) y O K (punto cero *absoluto*) *representa* la temperatura más baja posible. A partir de la escala Kelvin se puede deducir la escala Celsius con su unidad grado *Celsius* ($^{\circ}\text{C}$), de forma que:

$$\begin{aligned} \text{Temperatura en } ^{\circ}\text{C} &= \\ \text{temperatura en K} &- 273,15 \end{aligned}$$

Los americanos expresan la temperatura en *grados Fahrenheit* ($^{\circ}\text{F}$), que se convierten en $^{\circ}\text{C}$:

$$\begin{aligned} \text{Temperatura en } ^{\circ}\text{F} &= (9/5 \cdot \text{temperatura en } ^{\circ}\text{C}) + 32 \text{ o,} \\ \text{al revés:} \end{aligned}$$

$$\text{Temperatura en } ^{\circ}\text{C} = 5/9 (\text{temperatura en } ^{\circ}\text{F} - 32).$$

Algunas temperaturas importantes:

	K	$^{\circ}\text{C}$	$^{\circ}\text{F}$
Punto congel. agua	273	0	+32
Temperatura ambiente	293 bis 298	+20 bis +25	+68 bis +77
Temperatura corporal	310	+37	+98,6
Fiebre	311 bis 315	+38 bis +42	+100 bis +108
Punto de ebullición del agua (nivel del mar)	373	+100	+212

Concentración, fracción y actividad La magnitud concentración, muy utilizada en Fisiología y Medicina, puede tener varias acepciones:

- la *concentración de masa*, es decir, la masa de una sustancia por unidad de volumen ($\text{g/l} = \text{kg/m}^3$),
- la *concentración de una sustancia*, o concentración molar, es decir, la cantidad de sustancia por unidad de volumen de *solución* (mol/l),
- la *concentración mola'*, es decir, la cantidad de sustancia por masa de *disolvente* ($\text{molAg de H}_2\text{O}$).

El término «concentración fraccionada» alude a:

- un cociente entre dos masas, es decir, una parte de una masa por la masa conjunta (3/5),
- un *cociente entre dos cantidades* (mol/mol) o
- una *cociente entre dos volúmenes*, es decir, una parte de un volumen por el volumen total (1/1).

Las tres últimas magnitudes son relativas y carecen de unidades, por lo que se les denomina fracciones (no se debe emplear el término «concentración fraccionada»). El cociente entre dos volúmenes (fracción, F) se emplea sobre todo en Fisiología respiratoria.

La unidad del SI para la concentración de masa es g/l (kg/m^3 , mg/l , etc.) y se puede calcular la equivalencia entre las unidades más empleadas:

$$\begin{aligned} 1 \text{ g/100 ml} &= 10 \text{ g/l} \\ 1 \text{ g}\% &= 10 \text{ g/l} \\ 1\% (\text{w/v}) &= 10 \text{ g/l} \\ 1 \text{ g}\% &= 1 \text{ g/l} \\ 1 \text{ mg}\% &= 10 \text{ mg/l} \\ 1 \text{ mg/100 ml} &= 10 \text{ mg/l} \\ 1 \mu\text{g}\% &= 10 \mu\text{g/l} \\ 1 \text{ } \rho &= 10 (\text{ig/l}) \end{aligned}$$

La unidad del SI para la concentración de una sustancia es mol/l (o mol/m^3 , mmol/l , etc.). Cálculos:

$$\begin{aligned} 1 \text{ M (molar)} &= 1 \text{ mol/l} \\ 1 \text{ N (normal)} &= (1/\text{valencia}) \cdot \text{mol/l} \\ 1 \text{ mM (mmolar)} &= 1 \text{ mmol/l} \\ 1 \text{ val/l (eq/l)} &= (1/\text{valencia}) \cdot \text{mol/l} \end{aligned}$$

En las soluciones muy diluidas se distinguen las concentraciones molar y molal porque la igualdad entre 1 l de agua y 1 kg de agua sólo

se cumple para una determinada temperatura (4°C). Sin embargo, las soluciones corporales no son diluidas y en ellas el volumen de la sustancia disuelta contribuye de forma significativa al volumen conjunto de la solución. En 1 l de plasma sólo 0,93 l corresponden a agua y los restantes 70 ml son proteínas y sales, por lo que la molaridad se diferencia de la molalidad en el 7%. En los líquidos intracelulares esta diferencia puede llegar al 30%. Aunque la molaridad se mide con frecuencia a nivel volumétrico, la magnitud con verdadera importancia para las reacciones químicas, biofísicas y biológicas es la molalidad.

Las fracciones (cociente de masa, *cociente de volúmenes* y *cociente de cantidad*) se miden en g/g, l/l y mol/mol, es decir, la «unidad» 1 (o 10^3 , 10^6 , etc.). Sin embargo, hay que especificar la unidad correspondiente sin abreviarla (g/g, etc.) para saber de qué magnitud se habla. Las fracciones %, ‰, ppm (partes por millón) y ppb (partes por mil millones = 10^9) se utilizan para todos los tipos de fracciones.

$$\begin{aligned} \text{Cálculos: } 1\% &= 0,01 \text{ } \rho = 1 \cdot 10^{-3} \text{ l vol}\% = 0,01 \text{ l/l } 1 \text{ ppm} = 1 \cdot 10^{-6} \text{ l ppb} = 1 \cdot 10^{-9} \end{aligned}$$

Una medida termodinámica de la concentración fisicoquímica eficaz es la **actividad (a)**. En Fisiología se suele emplear para los iones, porque los electrodos sensibles a los iones utilizados (electrodos para H^+ , Na^+ , K^+ , Q^- , Ca^{2+}) miden la actividad, pero no la molalidad y ambas magnitudes son iguales, siempre que la **potencia iónica** conjunta (μ) sea muy pequeña, por ejemplo en una concentración ideal. El valor de μ depende de las cargas y las concentraciones de todos los iones presentes en la solución.

$$\mu = 0,5 (Z_1^2 \cdot C_1 + Z_2^2 \cdot C_2 \dots - C_i) \quad [13.1]$$

donde z_i representa la carga del ion, c_i su concentración molar y 1, 2, ..., i los distintos tipos de iones en la solución. En los líquidos corporales con gran contenido iónico las partículas disueltas se contrarrestan entre ellas, de forma que la actividad a siempre es menor que la concentración molar c. La actividad se calcula como: $a = f \cdot c$, donde f = **coeficiente de actividad**. Para una potencia iónica de 0,1, correspondiente a una solución con 100 mmol de NaCl/kg de H_2O , el f del Na^+ es 0,76, de forma que la actividad biofísica que influye en las vías es 1/4 menor que la molalidad.

En el caso de los electrolitos débiles, que no se disocian por completo, la molalidad y la actividad dependen de los iones libres y también del grado de disociación en la solución correspondiente.

Osmolalidad, presión osmótica y oncótica

Una magnitud dependiente de la molaridad es la osmolaridad (Osm/m), que corresponde a la concentración de todas las sustancias con *actividad osmótica* en una solución, independientemente del tipo de sustancia y de la mezcla en que se encuentren. Esta magnitud tiene menos sentido sin el volumen global de la solución y tanto su determinación mediante el osmómetro como su utilidad biofísica dependen de la concentración de la *solución solvente*. Por esta razón (y como el volumen depende de la temperatura) tiene más sentido emplear la osmolalidad ($\text{OsmAg H}_2\text{O}$).

La osmolalidad ideal se deduce a partir de la molalidad de las sustancias. Si se disuelve 1 mmol (= 180 mg) de glucosa en 1 kg de agua (1 l a 4°C), la molalidad alcanza 1 mmolAg de H_2O y la osmolalidad ideal 1 mOsmAg de H_2O . Este valor se modifica cuando se disuelve un electrolito como el NaCl, porque se disocia en $\text{Na}^+ + \text{Cl}^-$, ambos iones con actividad osmótica. Cuando se disuelve una sustancia que se disocia en 1 kg de agua, la osmolalidad ideal equivaldrá a la molalidad por el número del producto de disociación: para 1 mmol Na^+Ag de H_2O sería 2 mOsmAg H_2O . Los electrolitos débiles se disocian sólo de forma parcial, a diferencia del NaCl, y en este caso también hay que tener en consideración el grado de disociación.

Estos cálculos sólo sirven para las soluciones ideales extremadamente diluidas. Como ya se ha descrito al hablar de la actividad, los líquidos corporales no son soluciones ideales (**reales**), por lo que su osmolalidad real es menor que la ideal. Por último, se tiene que multiplicar por el *coeficiente osmótico* g (no es idéntico al coeficiente de actividad) para obtener el valor real, g depende de la concentración y para el NaCl vale $0,926 \cdot 300 = 278 \text{ mOsmAg}$ de H_2O suponiendo una osmolalidad ideal de 300 mOsmAg de H_2O .

Las soluciones que tienen la misma osmolalidad real que el plasma (aprox. 290 mOsmAg

de H_2O) se denominan *isoosmolales* y *atónicas* con una osmolalidad mayor o menor $s^{\wedge}_{\wedge}_e$ nominan híper o *hipoosmolares*.

Osmolalidad y tonicidad

Los elementos con actividad osmótica ($\text{osm}^{\wedge}_{\text{ola}}$ lidad real) producen una presión **osmótica**, $\wedge$ que se puede calcular con la ecuación **van't Hoff**:

$$\pi = R \cdot T \cdot C_{\text{osm}} \quad [13.2]$$

donde R es la constante general $d<$ los $g_{\text{-ases}}$ ($8,314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{Osm}^{-1}$), T la temperatura absoluta (K) y C_{osm} la osmolalidad real $\wedge$ en $\text{Osm} \cdot (\text{m}^3 \text{H}_2\text{O})^{-1} = \text{mOsm} \cdot (1 \text{ H}_2\text{O})^{-1}$. $\wedge$ se enfrentan dos soluciones de osmolalidad $< y_i f_e$. rente (AC_{osm}) a través de una membrana con permeabilidad selectiva, la AC_{osm} en estado estacionario (equilibrio de flujo) $\text{pre}_{\text{c}}/\text{c}_{\text{u}}$. ce una diferencia de presión osmótica $\wedge$ π sobre la membrana cuando su permeabilidad $\wedge$ π para el agua es mayor que para las partículas disueltas. La selectividad o permeabilidad $\wedge$ π relativa de la membrana para las sustancias $\wedge$ π . sueltas se describe mediante el coeficiente de reflexión σ , cuyo valor oscila entre $\wedge$ π (impermeable) y 0 (tan permeable como $\wedge$ π el agua). (Cuando $\sigma = 1$ se habla de una membrana *semipermeable*). Con la β_{v3} ción 13.2 se puede calcular la *dif* $\wedge$ π presión osmótica $\Delta\pi$ según **van't Hoff** y Staverman:

$$\Delta\pi = \sigma \cdot R \cdot T \cdot \Delta C_{\text{osm}} \quad \text{P-3.3}$$

La ecuación 13.3 muestra que en una solución, con una osmolalidad igual que la del plasma la presión osmótica alcanzada sobre la *membrana* en el estado estacionario será igual que la del plasma (el plasma es isotónico), cuando $\sigma = 1$, es decir, cuando la membrana sea *semipermeable*.

El plasma sanguíneo y el citosol de los *eritrocitos* (y de las demás células *corporales*) son isotónicos (en estado estacionario). Si los eritrocitos se introdujeran en una solución $\wedge$ π urea con una osmolalidad de 290 mOsm $\wedge$ π de H_2O . no se observaría isotonicidad, a pesar de la isoosmolalidad, porque la urea *dif* $\wedge$ π diría al interior de los eritrocitos ($\sigma < 1$) de $\wedge$ π ma que el interior de los mismos sería *hip* $\wedge$ π nico y se «arrastraría» el agua (osmosis; v. 24), de forma que primero los eritrocitos se *hin* $\wedge$ π rían y luego estallarían.

En todos los lugares del organismo en los que existan membranas o estructuras celulares permeables para las sustancias disueltas en agua, como NaCl en el epitelio intestinal o el túbulo contorneado proximal renal, se produce un **gradiente** osmótico, gracias al cual se desplaza el agua. La determinación de este flujo de agua o volumen J_v ($\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$) depende de la permeabilidad al agua, la denominada conductividad hidráulica k ($\text{m} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$), de la superficie (m^2) y de la diferencia de presiones, en este caso la diferencia de presión osmótica $\Delta\pi$ (Pa):

$$J_v = k \cdot F \cdot \Delta\pi \quad [13.4]$$

Como k y F no se pueden estimar de forma separada en las membranas y estructuras celulares, su producto se suele expresar como coeficiente de **ultrafiltración** K_f ($\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$) (v. 152).

El transporte de sustancias con acción osmótica también produce un flujo de agua, también con éste se arrastran otras sustancias: transporte por convección (en inglés, *solvent drag*: fuerza del disolvente; v. 24).

Cuando la pared celular es impermeable para determinadas sustancias ($\sigma = 1$), no se produce esta fuerza del disolvente, sino que el agua se queda en el lado donde se encuentra dicha sustancia. Si se aplica este principio a los epitelios se comprende que la presencia de sustancias no reabsorbibles en el túbulo renal o la luz intestinal produzca diuresis osmótica (v. 172) o aumento de la cantidad de agua en las heces. Este efecto se parece al de los laxantes salinos (v. 262).

Presión oncótica (coloidosmótica)

Como todas las sustancias disueltas en el plasma, las proteínas macromoleculares también determinan una presión osmótica, que se denomina presión oncótica o coloidosmótica. Esta presión de 3,5 kPa (25 mm Hg) resultaría despreciable comparada con la presión osmótica de los elementos plasmáticos de bajo peso molecular para una membrana semipermeable. La presión osmótica tiene importancia en el organismo porque el revestimiento de los vasos sanguíneos, el endotelio, es permeable para los elementos plasmáticos de bajo peso molecular ($\sigma = 0$), de forma que su presión osmótica sobre el endotelio (ecuación 13.3) se

puede considerar casi 0. De este modo, sólo la presión oncótica de las proteínas es realmente eficaz, ya que el endotelio casi no es permeable para las mismas. Esta propiedad ($\sigma > 0$) y el importante contenido en proteínas del plasma en comparación con el intersticio (unos 75 g/l) se oponen a la salida de agua desde el plasma hacia el intersticio bajo control de la presión arterial, propiedad denominada filtración, y en este sentido el endotelio constituye una barrera de volumen eficaz entre el plasma y el intersticio.

Cuando se produce la salida de agua desde la sangre hacia el intersticio (filtración), aumenta la concentración de proteínas plasmáticas y la presión oncótica π (v. 152 y 208), aumento que es mayor que el esperable por la ecuación 13.3 (A) y que se justifica por determinadas propiedades biofísicas de las proteínas plasmáticas. Si el agua regresara de nuevo al torrente sanguíneo, estas alteraciones de la presión oncótica determinarían una presión contraria al flujo de agua.

Valor de pH, valor de pK, tampon

Se utiliza una unidad especial para la **concentración de hidrogeniones** (H^+), el **valor de pH**. Según Sørensen el valor del pH es el logaritmo decimal negativo de la concentración mola! de hidrogeniones expresada en molAg H_2O , es decir:

$$\begin{aligned} 1 \text{ molAg } H_2O &= 10^0 \text{ molAg } H_2O: \text{pH } 0 \\ \text{O } 1 \text{ molAg } H_2O &= 10^{-1} \text{ molAg } H_2O: \text{pH } 1 \\ \text{y así hasta} & \quad 10^{-14} \text{ molAg } H_2O: \text{pH } 14 \end{aligned}$$

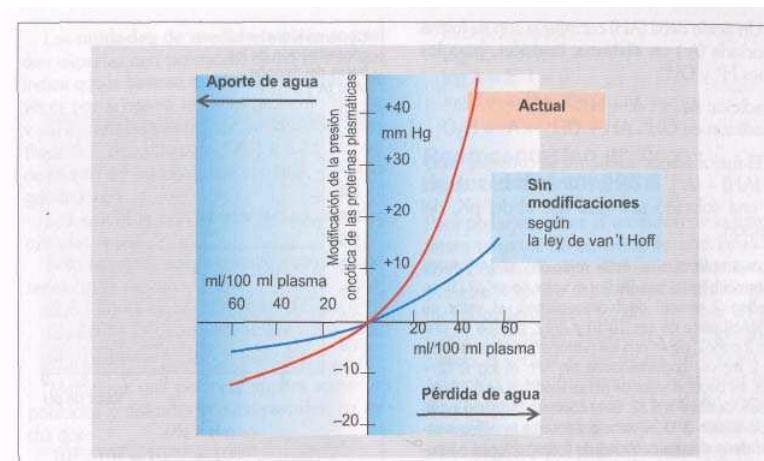
Como el valor de pH se suele medir con el electrodo de cristal, en realidad se mide la **actividad de hidrogeniones**, en cuyo caso:

$$\text{pH} = -\log (V [H^*])$$

donde f_{H^+} es el coeficiente de actividad. Para los iones del plasma su valor es $f_{H^+} \approx 0,8$.

Cuando se analicen los cambios en el pH, hay que recordar su naturaleza logarítmica, ya que cuando el pH pasa de 7,4 (40 nmolAg H_2O) a 7,7, la actividad de los hidrogeniones disminuye en 20 nmolAg H_2O e igual sucede al revés ya que un cambio de pH de 7,4 a 7,1 produce un aumento de la actividad de unos 40 nmolAg H_2O .

Un concepto similar al pH a nivel formal es el **valor de pK**. Se trata del logaritmo deci-



A. Importancia fisiológica de la desviación de la presión oncótica del plasma según la ley de van't Hoff.

La pérdida de agua plasmática determina un aumento desproporcionado de la presión oncótica, que se opone a dicha pérdida. Cuando se produce una dilución del plasma por aporte excesivo de agua se produce una disminución desproporcionada de la presión oncótica, aunque menos importante. Ambos desplazamientos tratan de mantener constante el volumen de sangre y al tiempo reducir el edema. (Según Landis EM y Pappenheimer JR, *Handbook of Physiology*, sección 2: Circulación, vol. II, American Physiology Society, Washington DC 1963; pág. 975.)

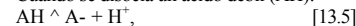
mal negativo de la constante de disociación de un ácido K_a o una base K_b :

$$\text{pK}_a = -\log K_a$$

$$\text{pK}_b = -\log K_b$$

(Para un ácido y su base correspondiente el valor $\text{pK}_a + \text{pK}_b = 14$, de forma que ambos valores se pueden calcular uno a partir del otro).

Cuando se disocia un ácido débil (AH):



según la ley de acción de masas, el producto de la concentración mola! (corchetes indican concentración) de los elementos resultantes de la reacción dividido por la concentración de la sustancia no disociada es una constante:

$$K_a = \frac{[\text{A}^-] \cdot [\text{H}^+] \cdot f_{H^+}}{[\text{AH}]} \quad [13.6]$$

Si se realiza la transformación logarítmica de esta ecuación y se sustituye el valor de actividad de una sustancia. Si $[A^-] = [AH]$, la relación entre $[H^+]$, se obtiene:

$$\log K_a = \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} + \log ([\text{H}^+] \cdot f_{H^+}) \quad [13.7]$$

$$-\log ([\text{H}^+] \cdot f_{H^+}) = -\log K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} \quad [13.8]$$

o (según las definiciones antes explicadas de pH y pK_a):

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} \quad [13.9]$$

(Como en este caso $[A^-]$ y $[AH]$ no dependen de su actividad, el valor de pK_a de una solución no ideal depende de la concentración.)

La ecuación 13.9 es la forma general de la ecuación de Henderson-Hasselbalch (v. 138 y ss.), que muestra la relación entre el valor de pH de una solución y las concentraciones entre la forma disociada y no disociada de una sustancia. Si $[A^-] = [AH]$, la relación entre ambas es 1 y $\text{pH} = \text{pK}_a$, de forma que $\log 1 = 0$.

Un ácido débil (AH) constituye con su forma disociada (A⁻) un sistema tampón, para los iones H⁺ y OH⁻

adición de H⁺: A⁻ + H⁺ → AH

adición de OH⁻: AH + OH⁻ → A⁻ + H₂O

El mejor tamponamiento se consigue cuando [AH] = [A⁻], es decir, cuando el valor de pH de una solución sea igual que el del PK_a del tampón.

Un ejemplo ilustra esta relación: si [A⁻] fuera 10 mmol/l, igual que [AH] y el valor de PK_a 7. Si se añaden 2 mmol/l de hidrogeniones, el valor de [A⁻]/[AH] pasa de ser 10/10 a 8/12, porque se unirían 2 mmol/l de A⁻ con los hidrogeniones presentes en 2 mmol/l convirtiéndose en AH; el log 8/12 = 0,18, es decir, el valor de pH se modifica en 0,18 unidades, desde 7 a 6,82. Si el cociente [A⁻]/[AH] inicial hubiera sido 3/17 el valor del pH tras la administración de la misma cantidad de hidrogeniones se hubiera modificado desde 7 + log 3/17 = 6,25 iniciales a 7 + log 1/19 = 5,7, es decir, 0,55 unidades de pH.

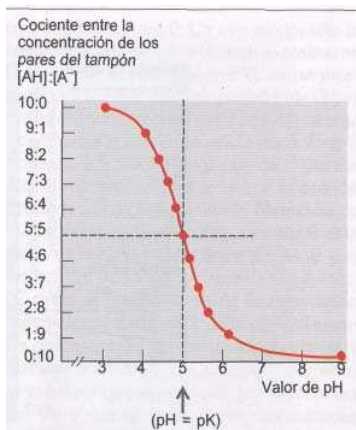
La titulación de una solución tampón con hidrogeniones o iones OH⁻ se representa gráficamente mediante una curva de tamponamiento (B). La parte más empinada de la misma corresponde a la zona de tamponamiento óptimo, en cuyo centro (el punto de *inversión* de la curva) se encuentra el valor de PK_a. Las moléculas que captan o eliminan más hidrogeniones tienen más valor de PK_a y una zona de tamponamiento óptimo más amplia. El ácido fosfórico (H₃PO₄) puede perder 3 hidrogeniones, resultando H₂PO₄⁻, HPO₄²⁻ y PO₄³⁻. El par tampón esencial para el organismo es HPO₄²⁻/H₂PO₄⁻ con un PK_a de 6,8 (v. 174 y s.).

La pendiente absoluta d[A⁻]/d(pH) de una curva de tamponamiento (representación del pH frente a [A⁻]) es una medida de la capacidad de tamponamiento (mol · H⁺ · [ΔpH]⁻¹; v. 138).

Potencias y logaritmos

Los números mucho mayores o menores que 1 son difíciles de escribir y poco gráficos, por lo que se expresan en las denominadas potencias de diez, que se calculan:

$$\begin{aligned} 100 &= 10 \cdot 10 &= 10^2 \\ 1.000 &= 10 \cdot 10 \cdot 10 &= 10^3 \\ 10.000 &= 10 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 10 &= 10^4 \end{aligned}$$



B. Curva de tamponamiento. Representación gráfica de la concentración de ácido y base tampón [AH]/[A⁻] en función del valor de pH. Los valores numéricos se corresponden a los pares de tampones ácido acético/acetato (PK_a = 4,7). La capacidad de tamponamiento de un tampón es óptima cuando el pH de la solución equivale al valor de PK_a del mismo, es decir, cuando [AH] = [A⁻] (línea discontinua).

El exponente de estos números indica el número de veces que se repite el 10. Cuando el número no sea una potencia exacta de 10 (como 34.500), se divide por la potencia de diez más próxima (10.000) y el resultado (3,45) se expresa multiplicado por la potencia obtenida: 3,45 · 10⁴.

Según lo expuesto antes el 10 podría expresarse como 10¹. También se emplea este sistema para escribir los números pequeños:

$$\begin{aligned} 1 &= 10:10 &= 10^0 \\ 0,1 &= 10:10:10 &= 10^{-1} \\ 0,01 &= 10:10:10:10 &= 10^{-2} \end{aligned}$$

De la misma forma 0,04 se puede expresar 4 · 0,01 = 4 · 10⁻².

Aduerenciencia: cuando los números son menores de 1 la potencia negativa indica en qué posición después de la coma se encuentra e/1. Por eso, 0,001 = 10⁻³.

Cuando los números son mayores de 10 la potencia indica la posición después de la coma del 1, de forma que 1.124,5 = 1,1245 · 10³.

Las unidades de medida también se pueden expresar con potencias, como m³, lo que indica que la base se multiplica ese número de veces por sí misma (en el ejemplo m · m · m; v. 372). También se utilizan las unidades negativas, de forma que para 1/10 = 1(H, se puede escribir s⁻¹) en lugar de 1/s o mol · H en lugar de mol/l.

Los cálculos con potencias siguen determinadas reglas:

Sólo se puede sumar y restar cuando la potencia es la misma, es decir: (2,5 · 10²) + (1,5 · 10²) = 4 · 10², pero (2 · 10³) + (3 · 10²) se tiene que convertir en (2 · 10³) + (0,3 · 10³) = 2,3 · 10³.

Multiplicar una potencia implica sumar las potencias y dividir las implica restarlas, de forma que:

$$\begin{aligned} 10^2 \cdot 10^3 &= 10^{2+3} = 10^5 \\ 10^4 : 10^2 &= 10^{4-2} = 10^2 \\ 10^2 : 10^4 &= 10^{2-4} = 10^{-2} \end{aligned}$$

Los números que acompañan a las potencias se manejan de forma habitual:

$$(3 \cdot 10^3) \cdot (2 \cdot 10^3) = 2 \cdot 3 \cdot 10^{2+3} = 6 \cdot 10^6$$

También se pueden efectuar cálculos sólo con los exponentes, en cuyo caso se habla de cálculos logarítmicos. Cuando se expresa un número (100) como potencia de 10 (en este caso 10²) se puede calcular su logaritmo decimal (en este caso 2), que se expresa como log 100 o lg 100. Estos logaritmos se emplean en Fisiología para definir el valor de pH o en la escala de decibelios para la presión del sonido (v. 363).

Cuando se utiliza el logaritmo natural (ln) el exponente de base es e:

e = 2,71828..., como log x = ln x/ln 10 y ln 10 = 2,302585..., se puede realizar la conversión del ln en log y al contrario de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \log x &= \ln x / 2,3 \\ \ln x &= 2,3 \cdot \log x \end{aligned}$$

Para realizar cálculos con logaritmos hay que recordar que las multiplicaciones se convierten en sumas y las potencias en multiplicaciones:

$$\begin{aligned} \log a \cdot b &= \log a + \log b \\ \log (a/b) &= \log a - \log b \\ \log a^n &= n \cdot \log a \\ \log Va &= (\log a)/n \end{aligned}$$

Excepciones son: log 10 = ln e = 1 log 1 = ln 1 = 0 log 0 = ln 0 = ±∞

Representación gráfica de los datos medidos

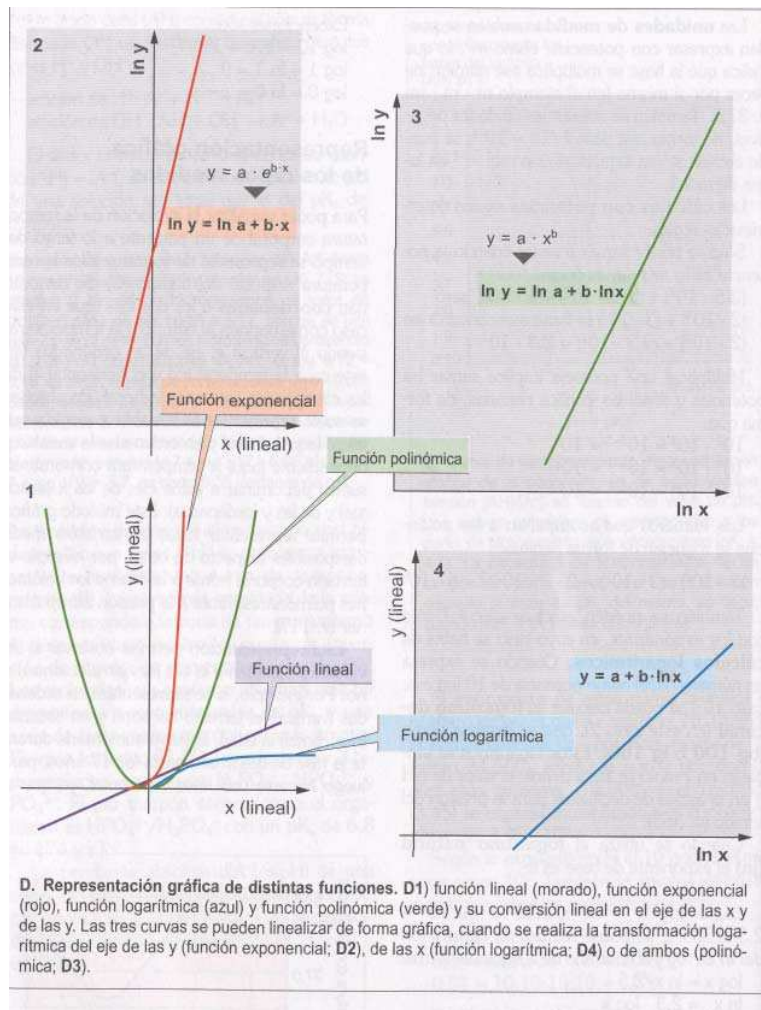
Para poder visualizar la evolución de la temperatura corporal de un paciente a lo largo del tiempo se representa de forma gráfica la temperatura respecto del tiempo (C). Se denominan coordenadas a los dos ejes, que en este caso corresponden al tiempo y la temperatura, siendo el vertical el eje de las ordenadas (en este caso la temperatura) y el horizontal el de las abscisas (en este caso la hora). En abscisas se suele representar la variable x elegida primero (aquí la hora) y en ordenadas la variable y dependiente (aquí la temperatura corporal); se suelen denominar a estos ejes de las x (abscisas) y de las y (ordenadas). Este método gráfico permite representar todas las variables medidas posibles respecto de otras, por ejemplo el tamaño corporal frente a la edad o los volúmenes pulmonares frente a la presión intrapulmonar (v. 117).

Esta representación permite observar si las variables cambian a la vez (se correlacionan) o no. Por ejemplo, si se representara en ordenadas (vertical) el tamaño corporal y en abscisas (horizontal) la edad, la curva aumentaría durante la fase de desarrollo hasta los 17 años, para luego hacerse una línea horizontal, ya que el

C. Ejemplo de la representación gráfica de



un sistema de coordenadas, en este caso la temperatura corporal rectal en reposo en función de la hora del día.



tamaño corporal depende de la edad en las primeras fases de la vida para posteriormente hacerse independiente de la misma (línea horizontal). Un estudio de correlación no mostraría ninguna relación causa/efecto. Por ejemplo, en Abacia se observa una correlación entre la reducción de los partos durante un período de

tos en forma de potencia o *logaritmo*, escribiendo 10^0 , 10^1 , 10^2 , 10^3 , etc., en lugar de 1, 10, 100, 1.000, etc., o sus logaritmos 0, 1, 2, 3, etc. Este sistema facilita la representación de valores más próximos sin necesidad de prolongar los ejes (v. un ejemplo en la curva de audición, pág. 363, B).

Una correlación puede ser *lineal* (D1, línea morada) y se cumplirá la **ecuación de la recta**:

$$y = a \cdot x + b$$

donde a es la *pendiente* de la recta y b el punto de corte de la recta con el eje de las y ($x =$ punto de corte, cuando $x = 0$).

Muchas correlaciones no son lineales, pero resulta posible linealizar las funciones más sencillas mediante la transformación logarítmica de las variables x y/o y , lo que exige la extrapolación de los valores fuera de la zona de medida o a elaborar una curva de contraste con sólo dos puntos (v. 147, C). También se puede calcular la correlación «media» de los valores de los pares x - y : recta de *regresión*.

Una **función exponencial** (D1, curva roja):

$$y = a \cdot e^{b \cdot x}$$

se puede linealizar calculando el $\ln y$ en el eje de las y (D2):

$$\ln y = \ln a + b \cdot x,$$

donde b es la pendiente y $\ln a =$ punto de corte con el eje.

Una **función logarítmica** (D1, curva azul)

$$y = a + b \cdot \ln x$$

se puede linealizar calculando el $\ln x$ en el eje de las x (D4), de forma que b es la pendiente y a el punto de corte en el eje.

Una **función polinómica** (D1, curva verde)

$$y = a \cdot x^b$$

se puede linealizar a nivel gráfico representando $\ln x$ y $\ln y$ en los ejes de coordenadas (D3), de forma que:

$$\ln y = \ln a + b \cdot \ln x,$$

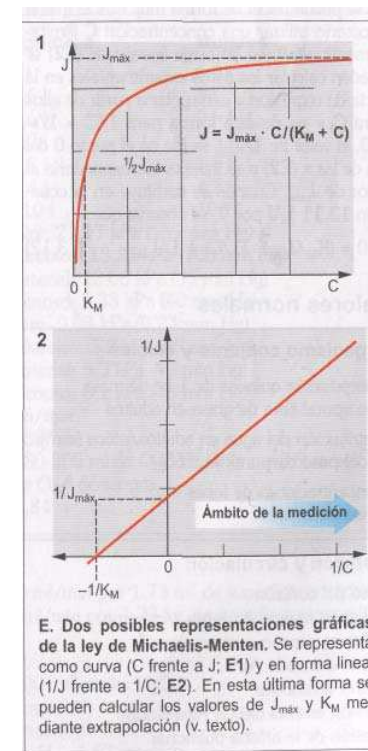
donde b es la pendiente y $\ln a$ es el punto de corte con el eje.

Cabe destacar que cuando se usan logaritmos en las coordenadas el valor 0 para las x o las y no exis-

te ya, porque $\ln 0 = -\infty$. Sin embargo, se sigue hablando del punto de corte para $\ln a$, cuando las abscisas expresadas en logaritmos (D3,4) se cortan con las ordenadas para $\ln x = 0$, es decir, $x = 1$.

En lugar de representar $\ln x$ o $\ln y$ en los ejes de las x o las y , se pueden emplear los valores *lineales* de x y/o y sobre un papel logarítmico, en el que las ordenadas o las abscisas (papel «semilogarítmico») o las dos coordenadas (papel «con logaritmo doble») están representadas en escala logarítmica. En estos casos ya no se habla del punto de corte con los ejes, porque ese valor depende de dónde se cortan los ejes de las x y las y , ya que son posibles todos los valores de $x > 0$.

Otras funciones no lineales también se pueden linealizar de forma gráfica empleando los ejes de coordenadas adecuados, como la ecuación de Michaelis-Menten (E1), que representa multitud de reacciones enzimáticas y mecanis-



mos de transporte mediados por transportador (v. 28):

$$J = J_{\max} \cdot \frac{C}{K_M + C} \quad [13.10]$$

donde J = velocidad de transporte real (en $\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$), $J_{\max}$ es la velocidad de transporte máxima, C es la concentración real de la sustancia que se transporta ($\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$) y K_M la concentración (de semisaturación) para $1/2$ de $J_{\max}$.

Una de las tres formas de linealización gráfica más empleadas de la ecuación de Michaelis-Menten, según *Lineweaver-Burk*, dice:

$$1/J = (K_M/J_{\max}) \cdot (1/C) + 1/J_{\max} \quad [13.11]$$

en la que se representa $1/J$ en el eje de las y y $1/C$ en el de las x , obteniendo una recta (E2). Mientras que cuando se representa J frente a C (E1) la determinación experimental de $J_{\max}$ no se puede hacer de forma muy exacta (sería necesario utilizar una concentración C ilimitadamente alta), en la forma linealizada (E2) se pueden calcular los datos experimentales en la recta de regresión y extrapolar a partir de ellos para $C = \infty$; de esta forma para $1/C = 1/\infty = 0$, el valor de $1/J_{\max}$ se lee en el punto 0 del eje de las x (E2) y su inversa correspondería al valor de $J_{\max}$. Cuando se sustituye en la ecuación 13.11 $1/J$ por 0, se observa que:

$$0 = (K_M/J_{\max}) \cdot (1/C) + 1/J_{\max} \quad [13.12]$$

o $1/K_M = -1/C$, de forma que se puede calcular el valor de K_M como la inversa negativa del punto de corte con el eje x (correspondiente a $1/J = 0$) (E2).

El alfabeto griego

α	A	Alfa
β	B	Beta
γ	Γ	Gamma
δ	Δ	Delta
ϵ	E	Épsilon
ζ	Z	Zeta
η	H	Eta
θ, Θ	Θ	Theta
ι	I	Iota
κ	K	Kappa
λ	Λ	Lambda
μ	M	My
ν	N	Ny
ξ	Ξ	Xi
$\omicron$	O	Omikron
π	Π	Pi
ρ	P	Rho
σ, ς	Σ	Sigma
τ	T	Tau
υ	Y	Ypsilon
ϕ	Φ	Phi
χ	X	Chi
ψ	Ψ	Psi
ω	Ω	Omega

Valores normales

Organismo conjunto y células

Composición química de 1 kg de masa corporal libre de grasa en adultos	720 g de agua; 210 g de proteínas; 22,4 g de Ca; 12 g de P; 2,7 g de K; 1,8 g de Cl; 0,47 g de Mg
Distribución del agua en adultos/niños (en % del peso corporal) (v. 168)	intracelular: 40/40%; intersticio: 15/25%; plasma: 5/5%
Concentraciones de iones intra y extracelulares	v. 93, C

Corazón y circulación

Peso del corazón	250-350 g
Volumen minuto en reposo/máximo	5-61/25 l (v. 186)
Pulso en reposo = ritmo sinusal	60-75 (máx. 100)/min
Ritmo del nodo AV	40-55/min
Ritmo ventricular	25-40/min
Presión arterial (según Riva-Rocci)	Sist./diast. 120/80 mm Hg (16/10,7 kPa)
Presión de la arteria pulmonar	Sist./diast. 20/7 mm Hg (2,7/0,9 kPa)

Presión venosa central	3-6 mm Hg (0,4-0,8 kPa)
Presión en la vena porta	3-6 mm Hg (0,4-0,8 kPa)
Volumen ventricular al final de la diástole/de la sístole	120 ml/40 ml
Fracción de eyección	0,67
Velocidad de la onda del pulso	Aorta: 3-5 m/s; arterias: 5-10 m/s; venas: 1-2 m/s
Velocidad de corriente media	Aorta: 0,18 m/s; capilares: 0,0002-0,001 m/s; venas cavas: 0,06 m/s

Circulación orgánica en reposo

(V. 187, A, y 213, A)	% del VM	por g de tejido
Corazón	4%	0,8 ml/min
Encéfalo	13%	0,5 ml/min
Riñones	20%	4 ml/min
Tubo digestivo = circulación portal	16%	0,7 ml/min
Hígado, arterial en la arteria hepática	8%	0,3 ml/min
Músculo esquelético	21%	0,04 ml/min
Piel y otros órganos	18%	

Pulmón y transporte de gases

	Hombres	Mujeres
Capacidad total CPT	7 l	6,2 l
Capacidad vital CV (v. 112)	5,6 l	5 l
Volumen corriente en reposo (V_c)	0,6 l	0,5 l
Volumen de reserva inspiratorio	3,2 l	2,9 l
Volumen de reserva espiratorio	1,8 l	1,6 l
Volumen residual	1,4 l	1,2 l
Valor respiratorio límite para 30 respiraciones/min	110 l	100 l
Presión parcial de O_2	Aire: 21,17 kPa (159 mm Hg) Alvéolos: 13,33 kPa (100 mm Hg) Arterial: 12,66 kPa (95 mm Hg) Venoso: 5,33 kPa (40 mm Hg)	
Presión parcial de CO_2	Aire: 0,03 kPa (0,23 mm Hg) Alvéolos: 5,2 kPa (39 mm Hg) Arterial: 5,3 kPa (40 mm Hg) Venoso: 6,1 kPa (46 mm Hg)	
Frecuencia respiratoria	16/min	
Volumen del espacio muerto	150 ml	
Capacidad de oxígeno de la sangre	180-200 ml de O_2 /l de sangre = 8-9 mmol de O_2 /l de sangre	
Cociente respiratorio	0,84	

Riñón y excreción

Flujo plasmático renal; FPR	480-800 ml/min por 1,73 m ² de superficie corporal
Tasa de filtración glomerular; TFG	80-140 ml/min por 1,73 m ² de superficie corporal
Fracción de filtración = TFG/FPR	0,19
Volumen minuto de orina	0,7-1,8 l/d
Osmolalidad de la orina	250-1.000 mOsm/kg H ₂ O
Excreción de Na ⁺	50-250 mmol/d
Excreción de K ⁺	25-115 mmol/d
Excreción de glucosa	<300 mg/d = 1,67 mmol/d

Excreción de nitrógeno	150-250 mg/d por kg de peso corporal
Excreción de proteínas	10-200 mg/d
Valor de pH de la orina	4,5-8,2
Ácidos titulables	10-30 mmol/d
Excreción de urea	10-20 g/d = 166-333 mmol/d
Excreción de ácido úrico	300-800 mg/d = 1,78-6,53 mmol/d
Excreción de creatinina	0,56-2,1 g/d = 4,95-18,6 umol/d

Nutrición y metabolismo	Hombres	Mujeres
Intercambio de energía (IE) en reposo en cama	6.500 kJ/d	5.400 kJ/d
IE en un trabajo ligero de oficinista	10.800 U/d	9.600 ki/d
IE al andar	3 3 kW	2 7 kW
IE al hacer deporte (bailar, montar, nadar)	4,5-6,8 kW	3,6-5,4 kW
Mínimo de proteínas funcionales	1 gAg de peso corporal	
Vitaminas, aporte diario óptimo (UI = unidades internacionales)	A: 10.000-50.000 IE ; D: 400-600 IE ; E: 200-800 IE ; K: 65-80 μ ₃ ; B₁ , B₂ B₃ B₅ B₆ : je 25-300 mg; B₁₂ : 25-300 μ ₃ ; folaito: ' 0,4-1,2 mg ; H: 25-300 μ g; C: 500-5.000 mg Ca: 1-1,5 g ; Cr: 200-600 μ g; Cu: 0,5-2 mg; Fe: 15-30 mg ; I: 50-300 μ g; K⁺ : 0,8-1,5 g ; Mg: 500-750 mg ; Mn: 15-30 mg; Mo: 45-500 μ g; Na⁺ : 2 g ; P: 200-400 mg ; Se: 50-400 μ g; Zn: 22-50 mg	
Electrólitos y elementos espurios, ingesta óptima diaria		

Sistema nervioso, músculo	
Duración del potencial de acción	Nervio: 1-2 ms ; músculo esquelético: 10 ms; miocardio: 200 ms
Velocidad de conducción nerviosa	V 49, C

Sangre y líquidos corporales	(v. tabla 9.1, pág. 186, tabla 9.2, pág. 187)
------------------------------	---

Sangre (datos para adultos)	Hombres	Mujeres
Volumen sanguíneo (v. 88)	4.500 mi	3.600 mi
Hematócrito (v. 88)	0,40-0,54	0,37-0,47
Recuento eritrocitario	4,6-5,9 · 10 ¹¹ /l	4,2-5,4 · 10 ¹² /l
Concentración de hemoglobina en sangre completa (Hb)	140-180 g/l	120-160 g/l
Volumen medio de cada eritrocito (VCM)	(2,2-2,8 mmol/l)	(1,9-2,5 mmol/l)
Concentración media de hemoglobina de los eritrocitos (CHCM)	80-100 fl	
Cantidad media de hemoglobina en los eritrocitos individuales (HCM = Hb [^])	320-360 g/l de eritrocitos	
Diámetro medio de los eritrocitos	27-32 pg	
Reticulocitos	7,2-7,8 μ m	
Leucocitos (v. 88)	0,4-2% (20-75 · 10V1)	
Plaquetas	3-11 · 10V1	
Velocidad de sedimentación eritrocitaria	170-360 · 10V1	180-400 · 10 ⁹ /l
	<10 mm a la primera hora	<20 mm a la primera hora
Proteínas		
Conjuntas	66-85 g/l de suero	
Albúmina	35-50 g/l de suero	55-64 rel.%

(Xj-globulina	1,3-4 g/l de suero	2,5-4 rel.%
α_2 -globulina	4-9 g/l de suero	7-10 rel.%
β -globulina	6-11 g/l de suero	8-12 rel.%
γ -globulina	13-17 g/l de suero	12-20 rel.%

Coagulación	V. 102, factores de la coagulación
Tiempo de tromboplastina de Quick	0,9-1,15 INR (cociente internacional normalizado)
Tiempo parcial de tromboplastina (TPT)	26-42 s
Tiempo de hemorragia	<6 min

Parámetros del metabolismo de la glucosa

Concentración de glucosa en sangre venosa	3,9-5,5 mmol/l (70-100 mg/dl)
Concentración de glucosa en sangre capilar	4,4-6,1 mmol/l (80-110 mg/dl)
Concentración de glucosa en plasma	4,2-6,4 mmol/l (75-115 mg/dl)
Valores umbrales para la diabetes mellitus en el plasma	>7,8 mmol/l (>140 mg/dl)
HBA _{1c} (hemoglobina A glucosilada)	3,2-5,2%

Parámetros del metabolismo lipídico

Triglicéridos en suero	<1,71 mmol/l (<150 mg/dl)
Colesterol total en suero	<5,2 mmol/l (<200 mg/dl)
Colesterol, HDL en suero	>1,04 mmol/l (>40 mg/dl)

Sustancias relacionadas con la orina

Concentración de urea en suero	3,3-8,3 mmol/l (20-50 mg/dl)
Concentración de ácido úrico en suero	150-390 μ mol/l (2,6-6,5 mg/dl)
Concentración de creatinina en suero	36-106 μ mol/l (0,4-1,2 mg/dl)

Bilirrubina

Bilirrubina total en suero	3,4-17 μ mol/l (0,2-1 mg/dl)
Bilirrubina directa en suero	0,8-5,1 μ mol/l (0,05-0,3 mg/dl)

Electrólitos y gases en sangre

Osmolalidad	280-300 mmol/kg H ₂ O
Cationes (mmol/l) en suero	Na ⁺ : 135-145 K ⁺ : 3,5-5,5 Ca ²⁺ ionizado: 1-1,3 Mg ²⁺ ionizado: 0,5-0,7 Cl ⁻ : 95-108 H ₂ PO ₄ ⁻ + HPO ₄ ²⁻ : 0,8-1,5
Aniones (mmol/l) en suero	7,35-7,45 22-26 mmol/l 48 mmol/l arterial: 96%; sangre venosa mixta: 65-75%
Valor del pH	7,35-7,45
Bicarbonato estándar	22-26 mmol/l
Bases tampones totales	48 mmol/l
Saturación de oxígeno	3,6 kPa; 27 mm Hg
Presión parcial de oxígeno para semisaturación (P _{0,5})	

Líquido cefalorraquídeo; punción lumbar

Presión en posición horizontal tumbado	1,4 kPa; 10,5 mmHg
Peso específico	1,006-1,008 g/l
Osmolalidad	290 mOsmAg H ₂ O
Concentración de glucosa	45-70 mg/dl; 2,5-3,9 mmol/l
Concentración de proteínas	0,15-0,45 g/l
Concentración de IgG	<84 mg/dl
Recuento leucocitario	<5/ μ l

Fórmulas importantes en Fisiología

1. **Ley de la difusión de Fick** para el transporte de membrana (v. 20 y ss.)

$$J_{\text{dif}} = F \cdot D \cdot \frac{\Delta C}{\Delta x} \quad [\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}]$$

J_{dif} = velocidad de difusión neta $[\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}]$;
 F = superficie $[\text{m}^2]$;
 D = coeficiente de difusión $[\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}]$;
 ΔC = diferencia de concentración $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}]$;
 Δx = grosor de la membrana $[\text{m}]$.

o

$$\frac{J_{\text{dif}}}{F} = P \cdot \Delta C \quad [\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}]$$

P = coeficiente de permeabilidad $[\text{m} \cdot \text{s}^{-1}]$;
 J_{dif} , F y ΔC igual que antes.

o (para la difusión de los gases)

$$\frac{\dot{V}_{\text{dif}}}{F} = K \cdot \frac{\Delta P}{\Delta x} \quad [\text{m} \cdot \text{s}^{-1}]$$

$\dot{V}_{\text{dif}}$ = velocidad de difusión neta $[\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}]$;
 K = coeficiente de difusión de Krogh $[\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}]$;
 P = diferencia de presión parcial $[\text{Pa}]$.

2. **Ecuación de van't Hoff-Staverman** (v. 377)

$\Delta \pi = \sigma \cdot R \cdot T \cdot \Delta C_{\text{osm}}$ $[\text{Pa}]$;
 $\Delta \pi$ = diferencia de presión osmótica $[\text{Pa}]$;
 σ = coeficiente de reflexión [adimensional];
 R = constante general de los gases $[8,3144 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}]$;
 T = temperatura absoluta $[\text{K}]$;
 ΔC_{osm} = diferencia de concentración de partículas con actividad osmótica $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}]$.

3. **Ecuación de Michaelis-Menten** (v. 28 y 383 y s.)

$$J_{\text{sat}} = J_{\text{máx}} \cdot \frac{C}{K_M + C} \quad [\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}]$$

J_{sat} = transporte de sustratos (intercambio) $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}]$;
 $J_{\text{máx}}$ = transporte de sustratos máximo (intercambio) $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}]$;
 C = concentración de sustratos $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}]$;
 K_M = constante de Michaelis-Menten = concentración de sustratos para 1/2 de $J_{\text{máx}}$ $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}]$.

4. **Ecuación de Nernst** (v. 32)

$$E_x = -61 \cdot z_x^{-1} \cdot \log \frac{[X]_i}{[X]_e} \quad [\text{mV}]$$

E_x es el potencial de equilibrio del ion X $[\text{mV}]$;
 z_x es la carga del ion X ;
 $[X]_i$ es la concentración intracelular del ion X $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}]$;
 $[X]_e$ es la concentración extracelular del ion X $[\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}]$.

5. **Ley de Ohm** (v. 32 y 188)

a. Para el transporte de iones en la membrana:

$$I_x = g_x \cdot (E_m - E_x) \quad [\text{A} \cdot \text{m}^{-2}]$$

I_x = corriente del ion X por unidad de membrana $[\text{A} \cdot \text{m}^{-2}]$;
 g_x = conductividad de la membrana para el ion X $[\text{S} \cdot \text{m}^{-2}]$;
 E_m = potencial de membrana $[\text{V}]$;
 E_x = potencial de equilibrio del ion X $[\text{V}]$.

b. Para la circulación de la sangre:

$$\dot{Q} = \frac{\Delta P}{R} \quad [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$$

$\dot{Q}$ = intensidad de la corriente (circulación sistémica: volumen sistólico = VS) $[\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$;
 ΔP = diferencia de presión arterial media (circulación mayor = $\bar{P}_{\text{aorta}} - \bar{P}_{\text{cava}}$; circulación menor = $\bar{P}_{\text{arteria pulmonar}} - \bar{P}_{\text{vena pulmonar}}$) $[\text{mm Hg}]$;
 R = resistencia a la corriente (circulación mayor: resistencias periféricas totales = RPT) $[\text{mm Hg} \cdot \text{min}^{-1}]$.

6. **Fórmulas para la respiración** (v. 120 y 106).

a. Volumen corriente $[V_c]$:

$$V_c = V_{\text{EM}} + V_A \quad [\text{l}]$$

b. Volumen minuto $[V_{\text{M}}]$:

$$\dot{V}_{\text{M}} = f \cdot V_c = (f \cdot V_d) + (f \cdot V_A) = \dot{V}_{\text{EM}} + \dot{V}_A \quad [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$$

c. Consumo de O_2 , eliminación de CO_2 y CR (organismo conjunto):

$$\dot{V}O_2 = \dot{V}_c \cdot (F_{IO_2} - F_{EO_2}) = GC \cdot D_{\text{avo}_2} \quad [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$$

$$\dot{V}CO_2 = \dot{V}_c \cdot F_{ECO_2} \quad [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$$

$$CR = \frac{\dot{V}CO_2}{\dot{V}O_2}$$

V_{EM} = volumen del espacio muerto $[\text{l}]$;
 V_A = fracción alveolar del vol. corriente $[\text{l}]$;
 $\dot{V}_c$ = volumen minuto $[\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$;
 f = frecuencia respiratoria $[\text{min}^{-1}]$;
 $\dot{V}_{\text{EM}}$ = ventilación del espacio muerto $[\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$;
 $\dot{V}_A$ = ventilación alveolar $[\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$;
 $\dot{V}O_2$ = consumo de O_2 $[\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$;
 $\dot{V}CO_2$ = eliminación de CO_2 $[\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$;
 F_{IO_2} = fracción de O_2 inspirado $[\text{l/l}]$;
 F_{EO_2} = fracción de O_2 espirado $[\text{l/l}]$;
 F_{ECO_2} = fracción de CO_2 espirado $[\text{l/l}]$;
 CR = cociente respiratorio.

d. Consumo de O_2 y excreción de CO_2 (órgano):

$$\dot{V}O_2 = \dot{Q} \cdot D_{\text{avo}_2} \quad [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$$

$$\dot{V}CO_2 = \dot{Q} \cdot D_{\text{avco}_2} \quad [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$$

e. Principio de Fick

$$GC = \frac{\dot{V}O_2}{D_{\text{avo}_2}} \quad [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$$

GC = gasto cardíaco $[\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$;
 $\dot{Q}$ = circulación por el órgano $[\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$;
 D_{avo_2} y D_{avco_2} = diferencia arteriovenosa de O_2 y CO_2 en la circulación sistémica y orgánica $[\text{l/l de sangre}]$.

f. Presión parcial de un gas; concentración de gases en los líquidos $[X] = \alpha \cdot P_x$ $[\text{mmol/l de plasma}]$;
 $[X]$ = concentración del gas X $[\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}]$;
 α = coeficiente de solubilidad $[\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}]$;
 P_x = presión parcial del gas X $[\text{kPa}]$.

- g. **Fórmula de Bohr** (v. 115)

$$V_{\text{EM}} = V_r \cdot \frac{(F_{\text{aCO}_2} - F_{\text{eCO}_2})}{F_{\text{aCO}_2}}$$

V_{EM} = volumen del espacio muerto $[\text{l}]$;
 V_c = volumen corriente $[\text{l}]$;
 F_{aCO_2} = fracción de CO_2 alveolar y
 F_{eCO_2} = fracción de CO_2 espiratoria $[\text{l/l}]$.

- h. **Ecuación de los gases alveolares** (v. 136)

$$P_{\text{aO}_2} = P_{\text{IO}_2} - \frac{P_{\text{aCO}_2}}{CR} \quad [\text{kPa}]$$

P_{aO_2} y P_{IO_2} = presión parcial de O_2 en el aire alveolar o inspiratorio $[\text{kPa}]$;

P_{aCO_2} = presión parcial de CO_2 alveolar $[\text{kPa}]$;
 CR = cociente respiratorio [adimensional].

7. **Ecuación de Henderson-Hasselbalch** (v. 138 y ss. y 379)

a. General:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

b. Para el tampón bicarbonato $[37^\circ \text{C}]$:

$$\text{pH} = 6,1 + \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \cdot P_{\text{CO}_2}}$$

pH = logaritmo decimal negativo de la actividad de los hidrogeniones;
 pK_a = logaritmo decimal negativo de la constante de disociación del ácido tampón $(AH \text{ o } CO_2)$;
 $[A^-]$ o $[\text{HCO}_3^-]$ = concentración de las bases tampones;
 $\alpha \cdot P_{\text{CO}_2} = [\text{CO}_2]$, v. ecuación 6f.

8. **Fórmulas sobre la función renal** (v. 150 y ss.)

a. Aclaramiento de una sustancia X que se filtra libremente (C_x)

$$C_x = \dot{V}_U \cdot \frac{U_x}{P_x} \quad [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$$

b. Flujo plasmático renal (FPR):

$$FPR = \dot{V}_U \cdot \frac{U_{\text{PAH}}}{0,9 \cdot P_{\text{PAH}}} \quad [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$$

c. Circulación renal (FSR):

$$FSR = \frac{FPR}{1 - H_{\text{tco}}} \quad [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$$

d. Tasa de filtración glomerular (TFG):

$$TFG = \dot{V}_U \cdot \frac{U_{\text{In}}}{P_{\text{In}}} \quad [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$$

e. Aclaramiento de agua libre (C_{H_2O}):

$$C_{H_2O} = \dot{V}_U \cdot \left(1 - \frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}} \right) \quad [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$$

f. Fracción de filtración (FF):

$$FF = \frac{TFG}{FPR} \quad [\text{adimensional}]$$

- g. Excreción fraccionada de una sustancia X (EF_x):

$$EF_x = \frac{C_x}{TFG} \text{ [adimensional]}$$

- h. Reabsorción fraccionada de una sustancia X (RF_x):

$$RF_x = 1 - EF_x \text{ [adimensional]}$$

V_U = volumen urinario [$l \cdot \text{min}^{-1}$];
 U_X , U_{PAH} , U_{in} , U_{osm} = concentración en orina de una sustancia X, de paraaminohipurato, de un indicador determinado (insulina, creatinina endógena) y osmolalidad urinaria [$\text{mol} \cdot l^{-1}$ o $\text{g} \cdot l^{-1}$ u $\text{Osm} \cdot l^{-1}$];
 P_X , P_{PAH} , P_{in} , P_{osm} = concentración en plasma de una sustancia X, de paraaminohipurato, de un indicador determinado (insulina, creatinina endógena) y osmolalidad urinaria [$\text{mol} \cdot l^{-1}$ o $\text{g} \cdot l^{-1}$ u $\text{Osm} \cdot l^{-1}$];
 $Htco$ = hematócrito [l de células sanguíneas/ l de sangre].

- i. Fórmulas sobre la filtración (v. 152 y 208):

- a. Presión de filtración eficaz en los capilares sanguíneos (P_{ef}):
 $P_{ef} = P_{cap} - P_{int} - \pi_{cap} + \pi_{int}$ [mm Hg]
- b. A nivel del capilar glomerular renal:
 $P_{ef} = P_{cap} - P_{bow} - \pi_{cap}$ [mm Hg]
- c. Tasa de filtración ($\dot{Q}$ en el glomérulo TFG):
 $\dot{Q} = \bar{P}_{ef} \cdot F \cdot k$ [$\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$]
 P_{cap} y P_{int} = presión hidrostática en los capilares o el intersticio [mm Hg]
 π_{cap} y π_{int} = presión oncótica en los capilares o el intersticio [mm Hg]
 $\bar{P}_{ef}$ = presión media efectiva de filtración [mm Hg]
 F = superficie de filtración (m^2)
 K = permeabilidad al agua (= conductividad hidráulica) [$\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$]

10. Ecuación de Laplace (v. 118, 188 y 210)

- a. Cuerpo vacío elipsoide (con radios r_1 y r_2):

$$P_{tm} = T \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) [\text{Pa}]$$

- b. Considerando el espesor de la pared:

$$P_{tm} = S \cdot w \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) [\text{Pa}]$$

- c. Cuerpo vacío circular ($r_1 = r_2 = r$):

$$P_{tm} = 2 \frac{T}{r} [\text{Pa}] \text{ o } P_{tm} = 2 \frac{S \cdot w}{r} [\text{Pa}]$$

- d. Cuerpo cilíndrico ($r_2 \rightarrow \infty$, por lo que $1/r_2 = 0$):

$$P_{tm} = \frac{T}{r} [\text{Pa}] \text{ o } P_{tm} = \frac{S \cdot w}{r} [\text{Pa}]$$

P_{tm} = presión transmural [Pa];
 T = distensión de la pared [$\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$];
 S = distensión de la pared [$\text{N} \cdot \text{m}^{-2}$];
 w = espesor de la pared [m].

11. Fórmulas para la función cardiocirculatoria (v. 2, 5b, 6c, 9 y pág. 186 y ss.):

- a. Gasto cardíaco (GC):

$$GC = f \cdot VS \text{ [l} \cdot \text{min}^{-1}\text{]}$$

- b. Ley de Hagen-Poiseuille:

$$R = \frac{8 \cdot l \cdot \eta}{\pi \cdot r^4}$$

VS = volumen sistólico [l];
 f = frecuencia cardíaca [min^{-1}];
 R = resistencia de la corriente en un tubo [$\text{Pa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-3}$] de longitud l [m] y de radio interno r [m];
 η = viscosidad [$\text{Pa} \cdot \text{s}$].

Bibliografía adicional relacionada

Fisiología general

Berne, R.M., Levy, M.N., Koeppen, B.M., Stanton, B.A.: Physiology, 4th ed. Mosby, St-Louis (1998)
 Deetjen, P., Speckmann, E.-J.: Physiologie, 3. Aufl. Urban & Fischer, München-Stuttgart-Jena-Lübeck-Ulm (1999)
 Greger, R., Windhorst, U.: Comprehensive Human Physiology, Vol. 1 and 2, Springer, Berlin, (1996)
 Klinker, R., Silbernagl, S.: Lehrbuch der Physiologie, 2. Aufl., überarbeitete Sonderausgabe, Thieme, Stuttgart (2000)
 Schmidt, R.F., Thews, G., Lang, E.: Physiologie des Menschen, 28. Aufl. Springer, Berlin (2000)

Ramas específicas de la fisiología

Fisiología celular

Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Watson J.D.: Molecular Biology of the Cell, 3rd ed. Garland Publishing, Inc., New York (1994)
 Byrne, J.H., Schultz, S. G.: An Introduction to Membrane Transport and Bioelectricity, 2nd ed. Raven Press, New York (1994)
 Lodish, H., Baltimore, D., Berk, A., Zipursky S. L., Matsudaira, P., Darnell J.: Molecular Cell Biology, 3rd ed. Scientific American Books, Inc., W.H. Freeman and Company, New York (1995)

Fisiología del trabajo y el deporte

Ehm, O.F., Hahn, M., Wenzel, J.: Der neue Ehm. Tauchen noch sicherer. Tauchmedizin für Sporttaucher, Berufstaucher und Ärzte., Müller, Rüslikon, Cham (1999)
 Heath, D., Williams, D.R.: High-Altitude Medicine and Pathology, 4th ed., Oxford Univ Press, Oxford (1995)
 Hultgren, H.: High Altitude Medicine, Hultgren Publications, (1997)
 Stegemann, J.: Leistungsphysiologie. Physiologische Grundlagen der Arbeit und des Sports, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart (1991)

Inmunología

Janevay C.A., Travers, P.: Immunologie, Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg (1995)
 Kuby, J.: Immunology, 2nd ed., W.H. Freeman and Company, New York (1994)

Respiración y equilibrio acidobásico

Crystal, R.G., West, J.B., Barnes, P.J., Weibel, E.R.: The Lung: Scientific Foundations, 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York (1997)

Halperin, M.L., Goldstein, M.B.: Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology, A problem-based approach, 3rd ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia (1999)
 West J.B.: Respiratory Physiology: The Essentials, 5th ed., Williams & Wilkins, Baltimore (1995)

Riñón y equilibrio electrolítico

Halperin, M.L., Goldstein, M.B.: Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology, A problem-based approach, 3rd ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia (1999)
 Koeppen, B.M., Stanton, B.A.: Renal Physiology, 2nd ed. Mosby, St. Louis (1997)
 Schnermann, J.B., Sayegh, S. I.: Kidney Physiology, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York (1998)
 Seldin, D.W., Giebisch, G. (eds.): The Kidney: Physiology and Pathophysiology 3rd ed., Vol. 1 and 2, Raven Press, New York (2000)

Corazón y circulación

Katz, A.M.: Physiology of the Heart, 2nd ed., Raven Press New York (1992)
 Schlant, R.C., Alexander, R.W.: Hurst's The Heart, Arteries and Veins, 8th ed. McGraw-Hill, Inc., New York (1994)
 Schuster, R-R: EKG-Kurs für Isabel, 2. Aufl., Enke, Stuttgart (1999)

Estómago, intestino, hígado

Arias, I.M., Boyer, J.L., Fausto, N., Jakoby, W.B., Schachter, D. Shafritz, D.A.: The Liver, Biology and Pathobiology, 3rd ed., Raven Press, New York (1994)
 Johnson, L.R.: Physiology of the Gastrointestinal Tract, Vol. 1 and 2, 3rd ed., Raven Press, New York (1994)
 Johnson, L.R.: Gastrointestinal Physiology 5th ed., Mosby-Year Book, St. Louis (1997)

Hormonas

Felig, P., Baxter, J.D., Frohman, L.A. Endocrinology and Metabolism, 3rd ed., McGraw-Hill, New York (1995)
 Greenspan, F.S., Stewler, G.J.: Basic & Clinical Endocrinology, 5th ed., Appleton & Lange, Stamford, Connecticut (1997)
 Griffin, J.E., Ojeda, S. R.: Textbook of Endocrine Physiology, 3rd ed. Oxford University Press (1996)
 Meng, W., Ziegler, R.: Endokrinologie - Grundlagen, Klinik, Praxis - Gustav Fischer, Stuttgart (1997)

Fisiología sexual y de la reproducción

- Austin, C.R., R.V. Short: Human Sexuality. Cambridge University Press, London 1980
- Haeblerle, E.J.: Die Sexualität des Menschen. Handbuch und Atlas. 2.Aufl., Nikol Verlagsgesellschaft, Hamburg (1999).
- Knobil, E., J.D. Neill: The Physiology of Reproduction, vol. I + II. 2nd ed., Raven, New York 1994
- Masters, W.H., V.E. Johnson, Kolodny, R.C.: Liebe und Sexualität. Ullstein TB-Vlg., Berlin (1993)
- Yen, S. S. C., R.B. Jaffe: Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management, 2nd ed. Saunders, Philadelphia 1999

Sistema nervioso, músculo y sentidos

- Birbaumer, N., Schmidt, R.J.F.: Biologische Psychologie, 4th ed., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1999)
- Delcomyn, K.: Foundations of Neurobiology, W.H. Freeman Co, New York (1998)
- Dudel, J., Menzel, R., Schmidt, R.F.: Neurowissenschaft - Vom Molekül zur Kognition - Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1996)
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. (eds) Principles of Neural Science, 3rd ed. Elsevier, New York (1991)
- Smith, C.U.M.: Biology of Sensory Systems. John Wiley, Chichester (2000)
- Zenner, H.P., Zrenner, E. (Hrsg.): Physiologie der Sinne. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg (1994)

Fisiopatología

- Bennett, J. C., Plum, F.: Cecil Textbook of Medicine, 20th ed. Saunders Comp., Philadelphia (1996)
- Corran, R., Kumar, V., Robbins, S. L.: Pathologic Basis of Disease, 5th ed. Saunders, Philadelphia (1994)
- Folsch, U.R., Kochsiek, K., Schmidt, R.F.: Pathophysiologie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (2000)
- McCance, K.L. Huether, S. E.: Pathophysiology, The Biologic Basis for Disease in Adults and Children, 2nd ed. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis (1994)
- McPhee, S.J., Lingappa, V.R., Ganong, W.F., Lange J.D.: Pathophysiology of Disease, An Introduction to Clinical Medicine, 2nd ed. Appleton & Unge, Stamford, Connecticut, 1997
- Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, 7. Aufl., Thieme, Stuttgart (1994)
- Silbernagl, S., Lang, F.: Taschenatlas der Pathophysiologie, Thieme, Stuttgart (1998)

Patobioquímica y bioquímica

- Karlson, P., Doenecke, D., Koolman, J.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, 14. Aufl. Thieme, Stuttgart (1994)
- Koolman, J., Rohm, K.-H.: Taschenatlas der Biochemie, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart (1998)
- Lehninger, A.L., Nelson D.L., Cox, M.M.: Prinzipien der Biochemie, 2. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg (1994)
- Löffler, G., Petrides, P.E.: Biochemie und Pathobiochemie, 6. Aufl., Springer, Berlin (1999)
- Scriver, C., Beaudet, A.L., Sly, W., Valle, D. (eds.) The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, 7th ed. Vol. I-III, McGraw-Hill, Inc., New York (1995)
- Stryer, L.: Biochemie, 4. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford (1996).

Patología, anatomía e histología

- Boecker W., Denk H., Heinz P. U.: Pathologie, Urban & Schwarzenberg, München (1997)
- Cotran, R., Kumar, V., Robbins, S. L.: Pathologic Basis of Disease, 5th ed. Saunders, Philadelphia (1994)
- Drenckhahn, D., Zenker, W.: Benninghoff Anatomie, Bd. 1 und 2, 15. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München (1994)
- Frick, H., Leonhardt, H., Starck, D.: Taschenlehrbuch der gesamten Anatomie 2 Bde., 4. Aufl., Stuttgart, Thieme (1992)
- Kühnel, W.: Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie, 10. Aufl., Thieme, Stuttgart (1999)
- Platzer, W., Leonhardt, H., Kahle, W.: Taschenatlas der Anatomie für Studium und Praxis, 3 Bde. 7. Aufl., Thieme, Stuttgart (1999/2000)
- Riede, U.-N., Schaefer, H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart (1999)
- Riede, U.-N.: Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, Stuttgart (1998)
- Schiebler, T.H., Schmidt, W., Zilles, K.: Anatomie, 8. Aufl., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1999)
- Stevens, A., Lowe, J. (bearb. v. Tiedemann, K.): Histologie des Menschen, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart (1997)

Farmacología

- Forth, W., D. Henschler, W. Rummel: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 1. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München (1996)

- Goodman, L.S., Cilman, A. (eds.): The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., McGraw-Hill, New York (1996)
- Lüllmann, H., Mohr, K.: Pharmakologie und Toxikologie, 14. Aufl., Thieme, Stuttgart (1999)
- Lüllmann, H., Mohr, K., Ziegler, A.: Taschenatlas der Pharmakologie, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart (1996)

Tablas científicas y términos médicos

- Bunjes, W.E.: Medical and Pharmaceutical Dictionary, Englisch-German, 4th ed. Thieme, Stuttgart 1985
- Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin (1994)
- Smith, A.D., Datta, S. P., Howard Smith, G., Campbell, P.N., Bentley, R., McKenzie, H.A.: Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Oxford University Press, Oxford (1997)
- Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Einheiten im McKwese, Körperflüssigkeiten, Organe, Energiehaushalt, Ernährung, Teilband Körperflüssigkeiten, S.Aufl. Ciba-Geigy AG, Basel (1977), 2. Nachdruck (1985)
- Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Somatometrie, Biochemie, Teilband Somatometrie und Biochemie, S.Aufl. Ciba-Geigy AG, Basel (1982), 2. Nachdruck (1985)

- Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Physikalische Chemie, Blut, Humangenetik, Stoffwechsel von Xenobiotika, Teilband Hamatologie und Humangenetik, S.Aufl. Ciba-Geigy AG, Basel (1979), 4. Nachdruck (1985)

Revistas

- Annual Review of Physiology, Annual Review Inc. Palo Alto, California/USA
- Nature Medicine, Nature America Inc., New York/USA
- Nature, Macmillan Magazines, London/UK
- NIPS (News in Physiological Sciences), Ed.: Schultz, S. G., Houston, Texas/USA
- Physiological Reviews, The American Physiological Society, Bethesda, Maryland/USA
- Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- Science, American Association for the Advancement of Science, New York/USA
- Spektrum der Wissenschaft, Spektrum der Wissenschaft Verlagsges. mbH, Heidelberg

5<x-dihidrotestosterona (DHT) 306
 síntesis 294 testículo 306 1a-hidroxilasa, síntesis de calcitriol 158. 292 17-ct-OH-pregnenolona 294 5a-reductasa. testosterona 306
 A (amperio) 375 Aberración, esférica 346 ABP (proteína ligadora de andrógenos) 306 AC. u. anhidrasa carbónica Acalasia 238 ACAT (acil-CoA-colesterin-aciltransferasa) 256
 Accidentes por corriente 200 Acción, dinámica específica 228 ACE (enzima convertidora de la angiotensina) 184 inhibidor 184 Aceleración, unidades de medida 374 Aceleración angular, sensores 342
 Acenocumarol 104 Acet. u. Acet. Acetato 142, 284 conjugación 160 Acetazolamida 172 Acetil-CoA 284 Acetilcolina 34. 52, 78 y ss.. 236
 antagonistas 82 células de reserva 242 cerebro posterior 332 efecto sobre el páncreas 246
 esfago 238 función cardiaca 194 liberación 82 liberación de NO 82 placa terminal motora 56 receptores colinérgicos regulación de la circulación 212 y ss. segundo mensajero 55 F, 274, 276 síntesis 82 tubo digestivo 234 vasos coronarios 210 Acetilcolinesterasa 56 Acetilsterasa. sinapsis 82 Acetona 284 Ácido β-bidroxibutírico 152 Ácido β-oxibutírico 284

Ácido γ-aminobutírico (GABA) 52. 320 Ácido acético, u. Acetato Ácido acetilsalicílico 104 inhibición de la ciclooxigenasa 269 Ácido araquidónico 269. 276 Ácido ascórbico 90, 260 Ácido cítrico, excreción renal 174 Ácido clorhídrico, u. HCl Ácido cólico (u. Sales biliares) 248 Ácido desoxirribonucleasa. u. ADN 8 Ácido fólico 90. 226, 260 absorción intestinal 260 antagonistas, u. Metotrexato 260 deficiencia, causas 90 depósitos 260 necesidades diarias 260 Ácido fórmico, difusión 22 Ácido fosfórico 142, 174 Ácido gástrico 242 Ácido glucurónico acoplamiento 160 hormona esteroidea 294 Ácido glutámico. u. Glutamato Ácido graso 73 B2 Ácido láctico 72. 73 B2. 142, 174 metabolismo muscular 72 vagina 302 Ácido linoleico 226 Ácido mercáptico 250 Ácido metiltetrahidrofólico 260 Ácido pantoténico 226 Ácido pteroilglutámico 260 Ácido quenosoxícólico (v. Sales biliares) 248 Ácido ribonucleico, v. ARN 8. 10 Ácido sulfúrico 142, 174 Ácido tetrahidrofólico 260 Ácido tranexámico 104. 105 C Ácido úrico excreción renal 174 reabsorción 156, 158 secreción 156, 160 Ácidos «fijos» 174 producción 174, titulables 174. 178 Ácidos grasos 262 fuente de energía 72 esenciales 226 libres 240, 282 captación por las células 254

depósito 257 D efecto del glucagón 284 fuentes 257 D lipoproteinlipasa 254 metabolismo miocárdico 210 tipos de determinación 256 transportadores 252 transporte en la sangre 254
 Acidosis 142 Acidosis láctica 76 Acil-CoA-colesterin-aciltransferasa (ACAT) 256
 Acinesia 326 Acinos. glándulas salivales 236 concentración plasmática de K⁺ 180 excreción de fosfato 178 hiperpotasémica 180 láctica 76 metabólica 284 no respiratoria (metabólica) 142 diarrea 262 renal 142, 176 respiratoria 126, 142, 144 Aclaramiento. u. Riñón Aclaramiento de volumen, esófago 238 Aclaramiento del pH. esófago 238 Aclimatación 224 Acné 306 Acomodación 344, 346 Acomodación, ocular 346 Acomodación a la distancia 344, 346 Aconitasa. absorción del hierro 90 Acoplamiento (v. Conjugación y retroalimentación). electromecánica 62 Acrosina 308 ACTH (hormona adrenocorticotropa) 269. 272, 280, 294 formación de cortisol 296 receptores, hipotálamo 330 segundo mensajero 274 síntesis de aldosterona 182 Actina 14, 30. 58, 62 estructura molecular 60 músculo esquelético 60 músculo liso 70 Activador tisular del plasminógeno (tPa) 104

Actividad, de una sustancia 24, 376 Actividad ATPasa (u. ATPasa Na⁺, K⁺, H⁺, Ca²⁺, H⁺, K⁺). proteína motora 58 Actividad consciente 332 Actividad onírica durante el sueño 334 Activina, liberación de FSH 306 Acuaporina 24, 166. 174 Adaptabilidad al volumen, u. Distensibilidad Adaptación ojos 350 y ss. recepción térmica 314 sentido del gusto 338 sentido del olfato 340 Adaptación a la claridad 354 Adaptación a la luz 350 Adaptación a la oscuridad 352 campo receptor 354 Adaptación del K⁺ 182 Adenilatociclasa 37 Cl, 274, 276 inhibición por acetilcolina 82 receptores adrenérgicos 84, 212 Adenina 8 Adenohipofisis 268 Adenosina segundo mensajero 274 vasos coronarios 210 Adenosina difosfato, v. ADP Adenosina monofosfato cíclica, u. cAMP Adenosina trifosfato, v. ATP ADH (hormona antidiurética = adiuretica) 24. 162, 170, 269, 280 déficit 166 contenido en sal y agua 172 B influencia sobre los canales de Cl⁻ 162 secreción 218 efectos 212. 280 segundo mensajero 24. 55 F tipos de receptores 24, 55 F, 166, 280 Adiadococinesia 328 Adiposidad 230 Adiposis 230 Adiuretica. u. ADH ADN 8 ADNasas. páncreas 246 ADP 72 control vascular 212 Adrenalina 84. 268. 282. 288 contenido en K⁺ 180 corazón 194

efecto vascular 212 efectos, influencia del cortisol 296 efectos metabólicos 283 A. 285 C feocromocitoma 216 funciones 86 glándula suprarrenal 86 lipólisis 256 reacción de alarma 330 secreción, influencia de la angiotensina II 184 secreción de insulina 282 segundo mensajero 55 F. 84. 274. 276 shock cardiocirculatorio 218 síntesis 84 síntesis, efecto del cortisol 272. 296 tipos de receptores 55 F transporte, tubular 160 vasos coronarios 210 Afasia 370 Aferencias, viscerales 78, 234, 266 Afinidad, moléculas de transporte 28 Aglutinación, transfusión errónea 100 Agotamiento 72. 74. 76 central 76 periférico 76 Agotamiento del O₂ 72. 74. 130 aumento de las necesidades de O₂ 130 diferencias entre los órganos 130 músculo cardiaco 210 músculo esquelético 72 Agregación, plaquetas 102 Agua de oxidación 168 Agudeza visual 346. 348. 354, 358 Aire, composición 107 A, 385 Aire espiratorio, composición 107 A Aire respirado, composición 107 A Aire respiratorio, limpieza 110 Aireación, u. Pulmón Ajuste de tono, audición 368 AL II 314 Alanina. secreción de glucagón 284 Albúmina, v. Proteínas Albúmina 92 filtración renal 154 presión, oncolítica 208 reabsorción renal 158 transporte T₃A₄ 288

unión de la bilirrubina 250 unión de testosterona 30 unión del calcio 290 Albúmina ligadora de corti; 268 Alcalosis 142 calcio sérico 290 concentración plasmática de K⁺ 180 hipopotasémica 172. ISI metabólica (= no respiratoria) 142 reabsorción renal de fosfatos 178 respiratoria 142, 144 en la respiración en la altura 136 vómitos 238 Alcohol, contenido en energía 226 Aldosterona 162. 170. 18; y ss.. 184, 216 antagonistas 172 contenido en K⁺ 180 y si estructura 183 D receptor 172 glucocorticoides 296 secreción 183 D síntesis 294 transporte de Na⁺, intesti 262 Alérgenos 98 y ss. Alergia 100 reacción inmediata 100 reacciones de tipo retardado 100 shock anafilático 218 Almidón, digestión 236, 258 Almohadilla 184 Alodinia 318 Alteraciones del ritmo cardiaco 180. 200 Alteraciones en la localización de las palabras 370 Alteraciones respiratorias obstructivas 118 restrictivas 118 Alvéolos estructura 106 intercambio de gases 120 124 inhomogeneidad 122 superficie 118 tensión superficial 118 tiempo de contacto con 1; sangre 120 tipos celulares 118 vías de difusión 120 Ambliopia estrábica 360 Amenorrea 230

- Amida peptídica parecida a glucagón (GLP-I) 230
Amígdala (*cuerpo* amigdalóideo) 310, 330, 336
a-amilasa 246, 258
páncreas, pH óptimo 258
salival 236
Amilopectina 258
Amilorida 172
Amilosa 258
Aminoácidos
absorción intestinal 258, 262
almacenamiento 284
efecto sobre el píloro 240
esenciales 226
gluconeogénesis 282 y ss.
metabolismo, efecto del cortisol 296
riñones 156 y ss.
secreción de glucagón 284
secreción de insulina 282 y ss.
transmisores 55 F
Aminoaciduria 158, 258
Aminopeptidasas 258
túbulo renal 158
Amnesia 337
Amoníaco (NH₃)
difusión 22
eliminación renal 174
secreción tubular 156, 174 y ss.
síntesis 176
5'-AMP 276
Amperio 375
Amplitud de acomodación 346
Ampolla, conducto semicircular 342
Anabolismo
insulina 284
STH 280
testosterona 306
Anafilaxia 100
Analgesia 318
Anastomosis arteriovenosas, 224
Andrógenos 300, 306
glándulas suprarrenales 296
síntesis 294, 306
folículos 300
Androstenodiona 300
Anemia 226
células falciformes 92
hipercrómica 90
hipocrómica-microcítica, deficiencia de hierro 90
perniciosa 260
Anemia de células falciformes 92
Anergia 98
Angina de pecho 318
ECG 198
- Angiotensina 1 184
pulmones 106
Angiotensina II 148, 170, 184
efectos 184, 212, 216
papel en la hipertensión 216
receptores 184
secreción de aldosterona 182
segundo mensajero 274
síntesis, renal 158
Angiotensinógeno 184
efecto del cortisol sobre la síntesis 296
Angstrom 372
Anhidrasa carbónica 236
eritrocitos 124
estómago, células de reserva 242
inhibición 142, 172, 344
tubular renal 174
Anillo de Landolt 349
Año 264
Anodo 50
Anomalia de la visión del verde 356
Anomaloscopia 356
Anoxia, u. Hipoxia 130
Antagonistas de la angiotensina 184
Antagonistas del Ca²⁺ 194
Antecedente de tromboplastina plasmática (ATP) 102
Anticodón 8, 10
Anticoncepción 300, 303
Anticuerpos 94
Antidiuresis 164, 166
Antígeno 94 DT (dependiente del tiempo) 98
incompleto 100 IT (independiente del tiempo) 96, 98
Antígeno asociado a la función del linfocito 1 (LFA-I) 98
Antipirina, indicador 168
antiplasmina 104
Antiporite, definición 26
o⁶-antitripsina 104
Antitrombina 111
104
Antro 240
Anuria 164
Aorta 188
intensidad de la corriente 190, 191
A presión 190
influencia sobre la función cardíaca 204
sensores de presión 214
velocidad de la corriente 190
Aparato, yuxtaglomerular 172, 184
- Aparato de Golgi (complejo de Golgi) 12
células 328
órganos 316
Aparato óptico 344
Aparato yuxtaglomerular 172, 184
Aparición de reflejos, motoneuronas *a* 320
Apnea 108, 132
Apolipoproteína 92, 254
Apomorfina 238
Apoptosis 98, 272, 300
Apotransferrina 90, 92
Aprendizaje 336
motor 326
Aprotinina 105
C AQP, u. Acuporina
Arco *reflejo* 78
Área, cerebral, corteza postrema, quimiosensores 238
pretecal 359
Áreas de Brodmann 310
Arginina 174, 226, 258, 282
secreción de glucagón 284
síntesis, renal 148
Arginina-vasopresina (AVP), u. Antidiuretina
ARN 8
ARNasas, páncreas 246
ARN polimerasas 8
Aromatasa 300, 306
Arquicerebro 326
Arreflexia 328
Arrestina 350
Arritmia
absoluta 200
cardíaca 200, 218
Arritmia sinusal 200
Arsénico (As) 226
Arteria
arcuata 150
carótida, presensores 214
interlobulillar 150
pulmonar, presión 190
feto 221
B
Arteria pulmonar 186
Arteria umbilical 220
Arterias 188
Arterias bronquiales 186
Arteriosclerosis
arteria coronaria 210
hipertensión 216
Asa de Henle, u. Riñón
Ascitis 208
Asma 100, 118
Aspartato 174, 258
segundo mensajero 55 F
tipos de receptores 55 F
Aspirina® 104, 318
- Astigmatismo 346
Astrocitos 338
Astronáutica 136
Ataque de Adam-Stokes 200
Ataxia 328
Atelectasia 118
Atención 326, 336
automatizada 336
dirigida 336
EEG 332
Atenolol 87
B Ateroesclerosis, v. Arteriosclerosis
Atmósfera 374
ATP (adenosinafosfato) 41, 72
creatininafosfato 228
entalpia libre estándar de la hidrólisis 41
epitelio tubular 154
fuentes de energía en el músculo 72
función cotransmisora 84
función de transmisor 86
ganancia, glucosa 73
B síntesis 12
aerobio 39
C transporte, activo 26
vasos coronarios 210
ATP (antecedente de tromboplastina plasmática) 102
ATPasa Ca²⁺ 17 A, 17 B2, 26, 36, 292
corazón 194
fibras musculares 64
renal 178
ATPasa Na⁺-K⁺ 26, 28, 180
absorción de sal en el intestino 262
células de reserva gástrica 242
ciclo de transporte 26
efecto T₃XT₄ 288
fosforilación 26
glucósidos cardíacos 26
hiperpolarización 46
inhibición, miocardio 194
músculo cardíaco 194
ouabaina 26
potencial de reposo 44
tubo colector renal 180
túbulo renal 154, 156, 162
ATPS (presión de H₂O saturada a temperatura ambiente) 112
Atriopeptina (= ANF; = ANP) 152, 162, 170, 182, 218
liberación de aldosterona 182
receptor 268, 278
Atrofia, compensadora 272
- Atropina 82
transporte tubular 160
Audición 362 y ss.
biauricular 368
corteza auditiva 368
refuerzo coclear 366, 368
sensores 364 y ss.
sordera 364, 366
territorio auditivo 362
umbral 362, 366, 368
vías auditivas 368, 370
Audición dirigida 368
umbral 368
Audiografía umbral 366
Audiómetro 366
Aurícula, u. Corazón
Autoanticuerpos 100
receptor de TSH 288
Autofagia 12
Autofagosome 12
Autofosforilación, tirosinasa de los receptores 278
Autorreceptores 86
presinápticos 52, 82, 146
Autorregulación 4
circulación de los órganos 212
efecto biogénico 212
metabólica 212
tubo digestivo 232
vasos coronarios 210
aVF (derivación del ECG) 196
aVL (derivación del ECG) 196
AVP (arginina-vasopresina), u. ADH aVR (derivación del ECG) 196
Axolema 42
Axón 42
Ayunas 282
síntesis de T₃ 288
Azúcar, u. Sacarosa, oligo y polisacáridos
Azúcar de caña, v. Sacarosa 258
Azúcar de la leche (lactosa) 258
Azúcar en sangre, v. Glucosa, concentración plasmática
Azul de Evans, indicador 168
- B
Bacterias, defensa 94, 242
defensa inmune 96, 98
intestino 232, 240, 250
Bacterias de Doderlein 302
- Balance mínimo, nitrógeno 226
Barbitúricos, tubulares secreción 160
Bares (unidad de presión) 374
Barotrauma 110, 134
Bañera hematoencefálica 18
126, 230, 238, 280, 310, 330
Barrera hematotesticular 306
Barrera placentaria, inmunoglobulinas 92
Bases, ADN 8
Bases tampón 140
concentración 138, 142
Bases tampón, determinación 146
Bastones (= fotorreceptores) 344, 350
adaptación 352
máximo de absorción de luz 356
Batracotoxina 47
Bazo destrucción de eritrocitos 88
eritropoyesis fetal 88
BDGF (factor de crecimiento derivado del encéfalo) 338
Beber, u. Sed Beriberi 226
BEU (yodo extraíble con butanol) 288
Bicarbonato
concentración en sangre estándar 142
determinación 146
reales 142
determinación 146
valores normales 142, 146
epitelio gástrico 242
excreción 138, 142, 144, 172, 176
en la respiración en altura 136
intercambio con cloro 124
pérdidas, diarrea 262
reabsorción, renal 156, 174
saliva 236
secreción glándulas salivales 236
páncreas 246
vías biliares 248
síntesis metabolismo de los aminoácidos 176
renal 145
B2 sistema tampón 138
transporte de CO₂ en la sangre

- Bicarbonaturia, osmótica.
diuresis 172 2,3-
bifosfoglicerato (2,3-BPG)
128
Bilirrubina 248, 250
Bilis
componentes 248
excreción de bilirrubina 250
excreción de hormonas
esteroides 294
función excretora 248
Biliverdina 250 Biotina
260
Biotransformación 232. 250
Bit 312
 β -bloqueantes, u. Receptores
adrenérgicos, antagonistas
Bloqueo auriculoventricular
200 Bloqueo de rama,
excitación
cardíaca 200 BMALI
334 Bocio 272, 286 Bomba
muscular 204 Bombas iónicas
(ATPasas)
26 Borrachera de la
profundidad.
buceo 134
Bostezo 132
Botón terminal, neurona 42
Bradicardia 200 Bradicardia
sinusal 200 Bradicinesia 326
Bradicinina 184, 208, 214,
318
glándulas salivales 236
segundo mensajero 276 vasos
coronarios 210 Bradipnea
108 Bronquios 370 epitelio
mucosecretor 110 innervación
vegetativa
79 y ss.
Bronquitis 118 BSC
(cotransportador
sensible a bumetanida) 162
reabsorción de amoníaco
176
BSEP (bomba de exportación
de sales biliares) 248.
250
BTPS (presión saturada a
temperatura corporal) 112
Buceo 134
intoxicación por O_2 136
Bulbo olfatorio 340 Bulbo
raquídeo 310, 322
«centro» circulatorio 214
centro del vómito 238
- generador del ritmo,
respiración 132
Bumetanida 172 a-
Bungarotoxina 56 Byte
312
- Ca^{2+} absorción, intestinal 262,
278, 290
acoplamiento
electromecánico 62, 64,
194 captación 290
citósólico, músculo 63 B
liso 71 B
coagulación de la sangre 102
concentración citósólico
36, 236 efecto de la
adrenalina 87 B
efecto de la
noradrenalina 87 B
fotosensores 350,
352
músculo cardíaco 194
músculo liso 70
oscilación 36
transmisión adrenérgica
84
extracelular 36, 46 fibras
musculares 62, 64
194
neurona 336, 338 señal
intracelular 30 terminaciones
nerviosas 50 concentración
plasmática
178
depósito, intracelular 10, 36
excreción 178, 290 función
de las células
cardíacas 194
necesidades 226 potencial
de equilibrio 44
proteínasa II dependiente
de calmodulina 36, 50
reabsorción paracelular 172
renal 156
regulación celular 36
sensores 36 tercer
mensajero 276 unión a
proteínas
plasmáticas 178 Ca^{2+} , v.
Calcio CaBP (proteína ligadora
de calcio) 262 Cadena
ligera 60 Cadena ligera,
miosina 60 Cadena
respiratoria 12, 73 B3
- Cafeína 276
Caja torácica 108
Cal, unidad de medida 374
Calambre muscular 76
Calcidiol (25-OH-
colecálciferol) 158, 292
Calcio concentración en el
suero
290
excreción renal 178 ionizado
290 unido en complejos 290
unión a proteínas 290
Calcio, v. Cale Calcio, u. Ca^{2+}
Calcio (= colecálciferol
= vitamina D_3) 226, 292
Calcitonina (CT) 36, 37 C2
274, 286, 290, 292 péptido
relacionado con el gen
(CGRP) 214, 234, 306
Calcitriol (1,25[OH]
2-colecálciferol) 148, 158,
262, 268, 290 y s
deficiencia 292 1-
hidroxilasa 158 influencia
de la PTH sobre
la síntesis 290
receptor nuclear 278
Cálculos biliares 248
ictericia posthepática 250
Cálculos con logaritmos 380
y s.
Cálculos urinarios 158, 178
Caldesmón 70 Caliceína
104, 214
glándulas salivales 236
Calmodulina 36. 276 278
336
fotosensores 350 músculo liso
70 Calor, unidades de medida
374 Calor por radiación 222
Cabria, unidad de medida 374
Calorimetría 228 Calorímetro
de combustión
228
Cámaras oculares 344
Cambio de potencial 47 B
Cambio de voz 306 cAMP
(adenosina monofostato
cíclica) 236, 274
efectos 274
segundo mensajero 274
transmisión adrenérgica 84
TSH 286 Campo, de
recepción 314,
354
Campo receptor 314, 354
corteza visual 354 vías
visuales 354
- Campo visual 358
binocular 360 Canal central
310 Canal ceryical 308
Canales de Ca^{2+} activación
276 células pilosas 342
conductividad, receptores
de $GABA_B$ 320 control
36 fotosensores 348
inhibición 84, 276
musculatura 62 músculo
cardíaco 63 B3,
65 D, 194 células del
marcapasos
192 controlado por
potencial
194
sensible a rianodina 194
receptores β -adrenérgicos 85
renal 178 Canales de K^+
activación, receptores α -
adrenérgicos 84 células de
reserva, gástrica
242 conductividad,
potencial de
acción 46 células
marcapasos,
corazón 192 células
pilosas 342 potencial de
reposo 44 receptores
 $GABA_G$ 320 control por la
proteína G
276
controlados por potencial 46
renal 162, 180 Canales de
los colores
opuestos 356
Canales de luminisidad,
356
Canales iónicos 32, 34
capacidad de apertura 34
conductividad 32 control
34, 276 controlados por
ligando 34,
 ^{55}F Canaliculos, v.
Conductillos
bilíares 248
Cante 370
Capacidad de abstracción 336
Capacidad de acoplamiento,
testosterona 306 Capacidad
de apertura, canales iónicos
34 Capacidad de difusión 22
Capacidad de O_2 128
Capacidad de rendimiento,
corporal 76
determinación 76
medida para 74
- Capacidad en un segundo
espiratoria (FEV₁) 118
relativa 118 Capacidad
pulmonar, total
112, 113 A Capacidad
residual, funcional
(CRF) 112, 114. 116
Capacidad tampon 140
Capacidad vital 112 forzada
(CVF) 118 Capacitación 302,
308 Capa molecular 326,
328 Capilares, u. Capilares
sanguíneos
Capilares pulmonares 106
Capilares sanguíneos
intercambio 208, 377
permeabilidad 377 presión,
pulmón 208 presión
sanguínea 209 B procesos de
difusión 208 propiedades
188 Cápsula de Bowman 148
Captopril 184 Cara de
máscara 326 Características
sexuales femeninas 302
masculinas 306 Carbamato,
transporte de
 CO_2 en la sangre 124
Carboxilesterasa, inespecifica
246, 252, 256
Carboxipeptidasas 258
Cardias 240 Cariocitos 88
Cariolinfa 8 Carnosina 158
Carotinoides 350 CART
(transcrito regulado por
cocaína y anfetaminas) 230
Cartilago 280 Cascada de las
cinasas 274 Catabolismo,
cortisol 296
glucagón 284
Catalasa 14. 94
Catarata 346, 358
Catecolamina-O-
metiltransferasa (COMT) 86
Catecolaminas 84, 268, 274
receptor, tipos 55 F
Cátodo 50
cBAT (transportador de
ácidos biliares canalicular)
248 CBG (= globulina
ligadora de cortisol =
transcortina) 296
CCDA (citotoxicidad mediada
por células dependiente
de antígenos) 96
- C-cinasa, u. Proteínasa C
CCK (= colecistocinina) 230
234, 240
corteza cerebral 332
esófago 238 estómago
242 receptores
estómago 242
hipotálamo 330
páncreas 246 tipos 55
F
secreción pancreática 246
segundo mensajero 55 F,
276
vesícula biliar 248 CD
(cluster de diferenciación)
Ceguera 358 Ceguera
nocturna 226, 350,
352
Células dendríticas 96
desdiferenciación 272
diferenciación 272
migración 30, 58
neuroendocrina 266
organelas 8 y s. origen y
función 8 y ss.
presentadoras de antígeno
(CPA) 96
tipos, retina 358
Células A. islotes de
Langerhans 282, 284
Células accesorias, gástricas
240
Células amacrinias 344, 354
Células asesinas células T
asesinas 98 naturales 94, 96
Células B (u. Linfocitos)
islotes de Langerhans 282
Células bipolares, retina 344
Células bipolares activadas 354
campo central 354
células ganglionares 354.
358 Células bipolares
inactivadas
354
campo central 354 células
ganglionares 354.
358
Células C, parafoficular 36
Células caliciformes 244, 264
Células D estómago 242
islotes de Langerhans 282.
284
Células de Cajal 240. 244
Células de la capa granulosa
bulbo olfatorio 340 cerebelo
326. 328 Células de la
granulosa 300 Células de
Langerhans 96

- Colesterol 14, 268, 303
 células de la vesícula 248
 cristales 248 depósito 255
 B fuentes 255 B heces 256
 LDL 254 lipoproteínas 254
 síntesis 256 síntesis de
 hormonas
 esteroideas 294
 vesícula 248
 Colesterol-7 α -hidroxilasa 248
 Cólico inferior 368
 superior 326, 358, 368
 Colina
 terminaciones nerviosas 82
 transporte tubular 160
 Colipases 252 Coloide,
 tiroides 286 Colon Colon (u.
 Intestino grueso,
 u. Intestino) 264
 absorción de agua 262
 secreción de K⁺ 262 Color
 del sonido 362 Colores
 complementarios 356
 Colores del espectro 356
 Columnas de dominancia.
 Ocular 358
 Columnas de orientación 358
 Combustión 218
 Compensación, renal 144
 Complejo antígeno-
 anticuerpo 98 alergia 100
 Complejo celular de Meissner
 314 Complejo de
 ataque de
 membrana, sistema del
 complemento 96 Complejo
 fusimotor 316 Complejo
 mayor de
 histocompatibilidad (MHC) 96
 Complejo motor migratorio
 (CMM) 240
 Complejo troponina-
 tropomiosina 64
 Comportamiento defensivo,
 hipotálamo 330
 Comportamiento sexual 330
 COMT (catecolamina-O-
 transferasa) 86
 Concentración fraccionada, u.
 Fracción unidad de medida
 376 Concentración de H⁺
 sangre 138 valores normales
 142
- Concentración de K⁺,
 intracelular 26, 44
 Concentración de masa 376
 Concentración de sustancias,
 unidad de medida 376
 Concentración de urea
 (u. Riñón) 164
 alteraciones 166
 Concentración estándar de
 bicarbonato 142
 medición 146
 Concentraciones de equilibrio
 32 Concepción
 308
 prevención 300, 303
 Concepto de valor 336
 Conciencia 322, 336
 Conducción aérea, del sonido
 364
 Conductividad 22
 Conductividad (g) 46 eléctrica
 22 hidráulica 24 iones (u. en
 cada tipo de
 ion) 32 Conducto
 arterioso 220
 abierto 220 coclear
 364 deferente 308
 de Hensen 364
 venoso 220
 Conducto de Schlemm 344
 Conducto semicircular 342
 Conectina (= fitina) 60, 66
 Conexina 16 y s., 19 C
 Conexón 16 y s. Conjugado
 de glucurónido secreción
 tubular 156, 160
 transportador 250 Cono
 axónico 46 Conocimiento
 del yo 336 Conos (u.
 Fotosensores) 344,
 348, 350 adaptación
 352 máxima absorción de
 luz
 356 Conservación del
 calor 222 y s.
 influencia nerviosa 225 D
 Consolidación, pensamiento
 336
 Consonantes, producción 370
 Constancia de la forma 356
 Constancia de la magnitud,
 percepción visual 356
 Constante de disociación 378
 y s.
 Constante de equilibrio 40
 Constante de Faraday (F) 22,
 32
 Constante de semisaturación
 (KM) 28
- Constante de velocidad, de
 una reacción química 40
 Constante general de los
 gases⁸ 20, 24, 32 Contenido
 en calcio 178, 290 Contenido
 en electrólitos 168
 y ss.
 Contenido en K⁺ 180
 Contenido en sal, regulación
 170
 Contracción de choque 66
 Contracción de tipo
 todo-o-nada, corazón
 192
 Contractilidad, corazón 194
 Contractilidad cardíaca 204
 influencias 194, 296
 Contractura, músculo
 esquelético 66
 Contractura por K⁺, músculo
 esquelético 66
 Contraste 312, 328, 340, 368
 retina 354 vías auditivas 368
 Contraste simultáneo 354
 Contraste sucesivo 352
 de colores 354
 Contratransporte 26 Control
 de la circulación efecto de
 bayliss 212 hormonal 212
 local, metabólico 212
 neuronal 214 papel del
 simpático 214 Convección 24
 pérdida de calor 222
 Convergencia 358
 Cooperatividad, positiva,
 hemoglobina 128
 Coprostanol 256
 Corazón 186 y ss.
 aurícula, receptores de
 distensión 214
 autonomía (autorritmia) 192
 contracción auricular 190
 contracción todo o nada
 68, 192 curva de
 retracción elástica
 202 defecto del septo
 auricular
 220
 deficiencia de volumen 218
 diagrama de trabajo 202
 diagrama presión-volumen
 68, 202
 disminución de la
 ventilación 190, 204
 duración de la diástole 190
 excitación, alteraciones
 electrolíticas 198
 alteraciones del ritmo
 180, 200
- Corazón (*cont.*) bloqueo AV
 200 bloqueo de rama 200
 ECG 196 ectopia 200
 extrasístoles 200 fase
 vulnerable 193 A,
 200
 frecuencia-inotropía 204
 influencias nerviosas 194
 inotropía 194, 204
 marcapasos 192
 potenciales 192
 potencial de acción 58,
 192
 receptores colinérgicos 82
 reentrada 194, 200 ritmo
 AV 192 tiempos de
 transmisión
 195 C
 fase de esfuerzo 202 fases
 de acción 190 fibrilación
 auricular 200 flúter
 auricular 200 fracción de
 eyección 190 mecanismo
 de
 Frank-Starling 68
 origen de la excitación 192
 alteraciones 200
 peso, deportistas
 entrenados 77 C
 poscarga 204 potencial de
 acción 193 A precarga 204
 presión auricular 190
 presión ventricular 190
 curva 191 A relajación
 204 rendimiento 202
 taquicardia auricular 200
 transmisión colinérgica 83 B
 transmisión de la excitación
 192
 velocidades 195 C volumen
 al final de la diástole 190.
 202 volumen al final de la
 sístole
 190 influencia de la
 presión
 aórtica 204 volumen
 cardíaco, v. Gasto
 cardíaco volumen latido
 186, 190,
 202
 determinación 106
 entrenamiento físico 76
 máximo 77 C deportistas
 entrenados 77 C
 regulación 204
 Córnea 344, 346
 Corona radiada 308
- Corpúsculos de Malpighi,
 renales (i¹ Riñón, glomérulo
 148 Corpúsculos de Pacini
 314 Corpúsculos de Ruffini
 314 Corpúsculos epiteliales
 290 Corpúsculos nucleares 8
 Correlación 381 y s.
 Corriente continua 50, 375
 Corriente de Ca²⁺, miocardio
 194
 Corriente de calor externa
 222 interna 222, 224
 Corriente de intercambio 50,
 375 Corriente de
 K⁺ placa
 motora terminal 56
 Corriente de placa terminal
 56
 Corriente iónica 32, 375
 Corriente retrograda, venosa
 204
 fuerzas que determinan 204
 respiración 204 ventilación
 artificial 110 Corteza cerebral,
 u. Encéfalo,
 corteza
 renal, u. Corteza renal
 Corteza, v. Encéfalo
 cerebelo 326
 Corteza, u. Encéfalo y riñón
 Corteza cerebral, u. Encéfalo
 Corteza de asociación 324,
 328, 336
 Corteza encefálica 332, 336
 Corteza olfatoria 340 Corteza
 visual 356 Corticoliberina. *v.*
 CRH Corticosterona 182
 síntesis 294
 Corticotropina, *v.* ACTH
 Cortisol 92, 182, 272, 280
 efecto, permisivo 296 efectos
 metabólicos 283 A,
 285 C estrés 296
 hipotálamo 330 lipólisis 256
 lugar de síntesis 296 reacción
 de alarma 330 transporte en
 sangre 296 Cortisona 296
 Cortocircuito 120
 arteriovenoso 222 derecha-
 izquierda 220 izquierda-
 derecha
 220 Cotransmisor 52,
 84 y ss.,
 326 Cotransporte.
 definición 26
- Cotransporte H⁺-fosfato 17 B2
 Cotransporte H⁺-piruvato
 17 B2 COX
 (ciclooxigenasa) 104
 242, 269 CPA (células
 presentadoras
 de antígeno) 96, 98
 CPM (corteza premotora)
 324 CR (cociente
 respiratorio)
 120
 Creatina 72
 Creatina fosfato 72, 76, 228
 entalpía estándar libre 41
 provisión muscular 73 B
 Creatinina, aclaramiento
 endógeno 152
 Crecimiento 330
 hormonas 282 insulina
 284 somatotropina 282
 T₃A., 288 Crecimiento
 corporal,
 u. Crecimiento Cresta,
 conducto semicircular
 342
 Crestas, mitocondrias 12
 Cretinismo 288 CRF
 (capacidad residual
 funcional) 114
 CRF, *v.* CRH
 CRH (corticoliberina, CRF)
 230, 269, 272, 280
 nacimiento 304 placenta
 304
 receptores, hipotálamo 330
 secreción, efecto de la
 interleucina 296 segundo
 mensajero 274 síntesis de
 cortisol 296 Ciertas
 intestino delgado 244, 262
 intestino grueso 264 Ciertas
 de Lieberkühn
 (glándulas intestinales)
 244, 262
 Cristalino, ojo 344 y ss.
 Cromatina 8 Cromo (Cr) 226
 Cromosoma X 8, 307 B, C
 Cromosoma Y 8, 307 B, C
 Cromosomas 8
 separación 306
 Cronotropía, corazón 194
 CSR, *v.* Corteza suprarrenal
 CT (calcitonina) 292 Cuerpo
 amigdalóideo 310, 330, 336
 geniculado lateral (CGL)
 356, 358
 geniculado medial (CGM)
 368

- Cuerpo calloso, cerebro 310
Cuerpo cavernoso 308
Cuerpo lúteo (amarillo) 298, 300
 embarazo 304 síntesis de progesterona 303
Cuerpo vitreo 344
opacificación 136 Cumarina 104 Cúpula, conducto semicircular 342
Curare 56, 110 Curva corriente/voltaje 33
 B3, 34 Curva de respuesta al CO₂ 132
Curva de retracción elástica músculo esquelético 66
pulmón y tórax 116
ventrículo cardíaco 202
Curva de tampón 380 B
Curva de unión del CO₂ «fisiológica» 126
 influencia de la saturación de O₂ 126
Curva de unión del O₂ hemoglobina fetal 220, 129 C
mioglobina 129 C
sangre 128
CVF (capacidad vital forzada) 118
- DAG (1,2-diacylglicerina) 36, 82, 274, 276
Dalton (Da), unidad de medida 374
Daltonismo 352, 356
Dav₀₂ (diferencia arteriovenosa de O₂) 107 A
DBP (proteína ligadora de vitamina D) 158, 292
Decarboxilasa de los aminoácidos L 84
Décima potencia, cálculos con 380 y s.
Decurarización 56
Defecación 264 Defensa, v. Defensa inmune
Defensa 94 específica celular 96 humoral 98 inespecífica 94 presentación de antígenos 96
- respuesta secundaria 100 tubo digestivo 232 Defensina 96
Deficiencia de calcio 290
Deficiencia de K⁺ 180 Déficit de O₂ 72 Deglución 132, 238 y ss., 240, 320
Degradación 8 y s. 7-dehidrocolesterol 292
Dehidroepiandrosterona (DHEA) 304 glándula suprarrenal 296 Delección, clonal 94 Dendritas 42
Deporte 74 y s. intercambio de energía 72, 226
Depósito de Ca²⁺ fibras musculares esqueléticas 60 IP₃ 276 miocardio 194
Derivación de Einthoven, ECG 196, 198
Derivación de Goldberger (ECG) 196, 198
Derivación de Hamburger 124 Derivación de Wilson (ECG) 196 Derivación en la pared torácica (ECG) 196
Derivaciones de las extremidades, ECG 196
Derivado de tirosina, hormonal 268
Dermatitis de contacto 100 Dermografismo 214
Desarrollo del óvulo 298
Desarrollo esquelético, STH 280 Desarrollo sexual 298, 306
 retrasado 288
Desdiferenciación, células 272
Desensibilización 52, 276, 318
sensores del olfato 340
Desfibrilador 200
Desinhibición 340 núcleos motores del tálamo 326
Deslizamiento de filamentos músculo estriado 62 músculo liso 70 Desmina 14
Desoxicolato 248 11-desoxicorticosterona 182
Desoxi-Hb 128 Desoxirribosa 8 Desplazamiento temporal 334
- Despolarización músculo liso 70 potencia] de acción 46
Despolarización 46
Despolarización sostenida, músculo esquelético 56, 60
Desrepresión 8 Desyodasa 286, 288 Deuda de O₂ 72
Deuteranopsia 356 α -dextrina límite 246, 258
DHEA (dehidroepiandrosterona) 304 DHEA-sulfato 304 D-hormona, u. Calcitriol DHPR (dehidroepiandrosterona) 63 B, 65 D DHT (5 α -dihidrotesterona) 306
Diabetes
 insipida 166, 218 mellitus 142, 158, 218, 284 coma 218
 diuresis osmótica 172 tipo II, en la obesidad 230
Diabetes, v. Diabetes mellitus
Diabetes esteroidea 296 1,2 diacylglicerina (DAG) 36, 84, 274, 276 transmisión adrenérgica 84
Diadococinesia 328
Diafragma 108 Diagrama presión-volumen corazón 68
pulmón y tórax 116
Diapedesis 94 Diarrea 142, 262, 264 alteraciones acidobásicas 138 contenido en sales y agua 173 B
 deficiencia de lactasa 258
Diastole, corazón 190
Dicarboxilato, transporte tubular 158, 160
Diencéfalo, v. Encéfalo intermedio
Diferenciación, celular 272
Diferenciación sexual 306
Diferencia de O₂ alvéolo-arterial 122 arteriovenosa 74, 106, 130 Difusión 20 «facilitada» 22 fuerzas de tracción 20, 22 gases 22 neta 20
 no iónica 22, 156, 176 pared capilar 208 «simple» 20 unidireccional 20
- Difusión de K⁺ 32 Difusión de O₂ tejidos 130 Digestión 236 y ss. Digestión de la maltosa 246
 158 Digestión de la maltotriosa 246, 258
Digital 194
Dina, unidad de medida 374
Dineína 58 Dinorfina 86.
318 Dioptría 346
Dióxido de carbono, u. CO₂ Dipeptidasas 258 Dipéptidos (v. Péptidos) Dirección del sonido 370 Disacáridos, digestión 258 Disartría 328
Disimetría 328 Disnea 108
Disolvente 24, 156, 162
Distancia de difusión 20
Distancia focal 346
Distensibilidad pulmón y tórax 116, 118
 medición 112 vasos sanguíneos 188 influencia sobre la amplitud de la presión arterial 206
Distribución del K⁺ 284
Distrofina 60 DIT (restos de diyodotirosilo) 286
Diuresis 164. 172 contenido en sal y agua 173 B
 osmótica 172, 176 influencia sobre la excreción de K⁺ 182
Diuresis de agua 164. 172 excreción de urea 166
máxima 166 Diuresis por presión 170, 172
Diuréticos 172, 218
 ahorradores de K⁺ 172 efecto sobre la reabsorción de Ca²⁺ 178 osmóticos 172 perdedores de K⁺ 192 secreción tubular 156. 160.
 172
Diuréticos de asa 172, 178
División meiótica 306 origen de los espermatocitos 306
 óvulos primaria 300 secundaria 308
División celular 8
- DMID (diabetes mellitus insulino-dependiente) 284
DMNID (diabetes mellitus no insulino-dependiente) 284
Doble hélice 8
 ADN 8 Dolor (D. NOCI.) 318
 calambres musculares 77 D tono simpático 86 Dolores del parto 280 Dominio PAS 334 Dominios SH₂ 278. 284
Dopamina (u. PIH) 84. 268, 269, 280
 ciclo menstrual 298 corteza cerebral 332 neurona 330
 receptores, estriado 326 segundo mensajero 274 síntesis 84 transmisores 326
Dopamina-hidroxilasa 84
Dromotropía. corazón 194
Duodeno
 síntesis de gastrina 234 síntesis de GIP 234 síntesis de secretina 234
- E₁ (estróna) 300, 302
E₂ (estradiol) 298. 300. 302
E₃ (estriol) 302
ECG (electrocardiograma) 190. 196 y ss.
 alteraciones del ritmo cardíaco 200 alteraciones electrolíticas 198 coordinación del ciclo cardíaco 190 derivaciones 196 y s. despolarización auricular 196 despolarización de las cámaras 196 infarto de miocardio 198 intervalos 198 origen 196 punta 198 repolarización de las cámaras 196 segmento 198 tiempo de transición aurículo-ventricular 198 tipos de ubicación 198 tiras 198 vector integral 196 vector sumatorio 196
- Ecuación de Fechner 354
Ecuación de Gibbs-Donnan 44
Ecuación de Gibbs-Helmholtz 38
Ecuación de Henderson-Hasselbalch 138, 139 140, 146, 379, 389 Ecuación de Laplace 118 188, 202, 210, 390 Ecuación de los gases alveolares 120. 136 389 ideal 112 Ecuación de Nernst 32 44 388
Ecuación de Stokes-Einstein 20
Edema 208 extracelular 172 intracelular 172 local 302
Edema cerebral 172 Edema pulmonar 118, 120 122, 132, 144, 172 208
EDHF (factor hiperpolarizante derivado del endotelio) 214
EDTA (tetraacetato de etilendinitrilo). inhibición de la coagulación de la sangre 102
EEG (electroencefalograma) 332, 334
EEG plano 332
11,12-EET (epoxieicosatrienoato) 214, 269
EF (excreción fraccionada) 152
Efecto ablandador ATP 64
Efecto Bohr 128 Efecto de Bayliss 212 Efecto de Fahraeus-Lindqvist 92 Efecto desencadenante (gatillo) del Ca²⁺ 62
Efecto gatillo. Ca²⁺ músculo cardíaco 194 Efecto Haldane 124. 126 EGF (factor de crecimiento epidérmico) 278
Eicosanoides 214. 269. 272. 276
síntesis 269 Eje eléctrico, tipos de localización 198
Elastasa 246. 258 Elasticidad 116 Electrocardiograma, v. ECG Electrodifusión 22. 34
Electroencefalograma (EEG) 332

Electroforesis 93 B
Electromotilidad. células
 pilares externas 366
Electrotono. fibras del
 músculo esquelético 62
Elementos espúreos 226 Elk-
I 276 Embarazo
 características Rhesus 100
 concentraciones
 hormonales 302
confirmación 294. 304
necesidades de calcio 290
presión venosa central 204
proteína ligadora de vitamina
D 292 regulación hormonal
304 vómitos 238 Embolia
104
Embolia gaseosa, buceo 134
Embolia pulmonar 218
Embolia pulmonar, buceo
134
Eminencia mediana 280
Emisión, semen 308
Emisión de semen 308
Emisiones, evocadas.
 otoacústicas 366
Emoción 336
 sistema límbico 330
Empalme, óptico 346
Enanismo, deficiencia de
 T₃T₄ 288 Encefalina
52. 86. 234. 258.
326
Encéfalo (v. Corteza) 310 y ss.
circulación 186
regulación 212
corteza
 aférences 324 área 1 311
 E. 324. 325 C área 2 311
 E. 324. 325 C área 3
 311E. 324. 325 C área 4
 311E. 324. 325 C área 5
 311E. 324. 325 C área 6
 311 E. 324. 325 C área 7
 311E. 324. 325 C área
22 311 E. 370 área 44
311 E. 370 área 45 31
IE, 370 área MI 324.
325 C área PM 324. 325
C área SI 318. 322. 323
A área SII 318. 323 A
área SMA 324. 325 C
áreas de Brodmann
311 E campos de
asociación
328. 336
células piramidales 332
cicatrices 338 columnas
332

conexiones intracorticales
332
corteza auditiva 368 de
asociación prefrontal
324 de asociación
sensitiva
324
eferencias 324 estructura
332 flujo sensitivo 322
froniorbitaria 340
motora 324. 328 motora
primaria (MI) 324 motora
suplementaria
(SMA) 324 organización
332 peririnal 336
potencial 332 premotora
(PM) 324 prepiforme
340 sensomotora 370
transmisión de señales
córtico-corticales 324
visual 328. 354. 356.
358
deficiencia de glucosa 242
dominancia hemisférica
337
efecto de los
glucocorticoides 296
glutamato como transmisor
336
metabolismo 282 tiempo
de supervivencia en
anoxia 130
Encefalografía magnética
(EGM) 332 Endocitosis
12. 28 mediada por receptor
12
 riñón 158 tiroides 286
transferrina 90
Endolinfia 342. 364
Endometrio, u. Mucosa
 uterina
Endopeptidasas 246. 258
jugos gástricos 242 túbulo
renal 158 Endorfina 280.
318 Endosomas 12
receptores 28 transcitosis 28
Endotelina 212. 280
segundo mensajero 276
Endotelio coagulación de la
sangre
104
función 18 liberación de
NO 82 sistemas de
intercambio
208
Enema 264

Energía, unidad de medida
374
Energía de activación 40
Enfermedad de Addison 182
Enfermedad de Basedow 288
Enfermedad de Caisson 134
Enfermedad de Parkinson 326
Enfermedad del buceador 134
Enfermedad del suero 100
Enfermedades autoinmunes
94
Enfermedades del
movimiento 238
Enfisema 114. 118 Engorde
284 Enmascaramiento,
audición
362
Entalpia 38
Enteroglucagón (= GLP-I) 282
Enteropeptidasa 246
Entrenamiento, mantenido 76
Entrenamiento 332
Entrenamiento de la fuerza 76
Entropía 38 Enzima, función
40 Enzima convertidora de la
angiotensina (ECA) 184
EpETrE (= epoxieicosatrie-
noato = EE) 269 Epifisis
334 estrógenos 302
testosterona 306 Epilepsia.
EEG 332 Epitelio,
características 18 Epitelio
ciliado 110 Epitelio olfatorio
340 Epitelio pigmentario 344.
350 Epitelio tubular, formación
154 11. 12-
epoxieicosatrienoato
(11. 12-ET) 214
Epoxieicosatrienoato
(= EpETrE = ET) 214.
269
Eq. unidad de medida 375
Equilibrio, corporal 328
Equilibrio, tubuloglomerular
166 Equilibrio
acidobásico 138.
142
alteraciones 142. 146. 176
hígado 176 mecanismos
compensadores 142
regulación 142 riñón 174
Equilibrio de difusión 20
Equilibrio de filtración 152
Equilibrio de flujo 41
Equilibrio de los gases
alveolares 120. 136
Equivalente 74. 106
Equivalente, calórico 228

Erección 214
Erg, unidad de medida 374
Ergocalciferol (= vitamina D2)
292
Ergometría 76 Ergometría en
bicicleta 76 Ergometría en
cinta 76 Errtroblastos 90
Eritrocitos 88
falciformes 92
metabolismo 282
Entropoyesis 90
ácido fólico 90
cobalamina 90
comportamiento en la
altura 136
ineficaz 90 Eritropoyetina
88. 148. 218
receptor 278
Escala media 364
timpánica 364. 366
vestibular 364. 366
Escalofrios 224
Esclerótica 344
Escorbuto 226 Escotoma
358 Escritura 336
Escualeno 294 Escuchar
368 Esfingomielina 14
Esfínter
 esófago 238
 precapilar 188
Esfínter anal 264
Esófago 238 y ss.
derivación ECG 196
esfínter 238 y s.
presión pleural, medida 108
Espacio aéreo 370 Espacio
aéreo, voz 370 Espacio
extracelular (EEC) 168
función 4
Espacio intercelular 168
Espacio intersticial 168
Espacio intracelular (EIC) 168
Espacio muerto
funcional 114. 122
aumento 120
respiración 114. 120
respiración artificial 110
tubo respirador 134
ventilación 106
volumen (VD) 114
Espacios de Nuel 364
Espacios líquidos del
organismo 168
medida 168
Esperma 306
efecto de los estrógenos 302
fecundación 308
motilidad 30. 58
útero 302 y s.

Espermátides 306
Espermatocto de *primer*
orden 306
Espermatogénesis 306
Espermatogonias 306
Espermatozoides 306
Espigas, u. Potencial de acción
Espinocerebelo 326
Espiración 108
diferencia de presión 108
músculos 108
trabajo 116
Espirómetro 112. 116
Espironolactona 172
Estado estacionario 41
Estafilocinas 104
catarata 346
glaucoma 344
Estancamiento de la sangre
102
Estatolitos 342 Estercoquina
250 Estercoquinógeno 250
Ester de colesterol 252. 256
LDL 254
lipoproteína 254
Esterocitos 342
Estereognosis 314
Estímulo
adecuado 312
calidad 312
transducción 312
transformación 312
Estímulo luminoso, elaboración
retiniana 354 Estímulos
para la lactancia
280
Estímulos respiratorios 132
Estómago 240
digestión proteica 258
distal 240
efectos de los
glucocorticoides 296
estructura 240
glándulas 242
lipasas 252
motilidad 240
muscultura 240
proximal 240
secreción, u. Jugo y ácido
gástrico
síntesis de gastrina 234
tamaño 240
úlceras 242
vaciamiento 240 Estornudo
132. 320 Estrabismo 360
Estradiol (E₂) 298. 300. 302
concentraciones plasmáticas
302
síntesis 294
testículos 306

Estreñimiento 264
Estreptocinas 104 Estrés,
liberación de cortisol 296
hiperprolactinemia 303
liberación de CRH 296
Estría vascular 366 Estríado
326 Estribo 364 Estriol (E₃)
302. 304 Estrofantina 194
Estrógenos 268. 298 y ss.
ciclo menstrual 298
degradación 302
efecto oral 302
efectos 302
formación 302
placenta 304
síntesis 294 Estrona
(E₁) 300. 302
síntesis 294 Estruma 286
Evaporación, pérdida de caloi
222 Exceso de
bases 142
determinación 146 Exceso
de K⁺ 180 Excreción (u.
Riñón) 160 Excreción de H⁺,
renal 142 Excreción de K⁺
180. 182
influencias 182 Excreción
fraccional (EF) 154
Exocitosis 28. 30
adrenalina 86
constitutiva 30
glucagón 284
proteínas de la saliva 236
tiroides 286 Exopeptidasas
246 Expansión, clonal 98
Exponentes, cálculos con 38C
y s. Expresión
genética 8
regulación 12
Extracción de O₂
o. Agotamiento del O₂
Extrasistoles 200
Eyacuación 308 Eyaculado
308
formación 306
testosterona 306

F (constante de Faraday) 22.
32
F (flúor) 226 Factor 102
Factor activador de las
plaquetas (FAP) 100.
102

Factor Christmas 102 Factor de aciaramiento 256 Factor de crecimiento
derivado de las plaquetas (PDGF) 102. 278 Factor de crecimiento
derivado del encéfalo (BDGF) 338 Factor de crecimiento
epidérmico (= EGF) 278 Factor de crecimiento
fibroblástico (FGF) 278 Factor de crecimiento
hepatocitario (HGF) 278 Factor de crecimiento
nervioso (NGF) 278. 338 Factor de crecimiento
parecido a la insulina (IGF-1) 278 Factor de crecimiento
transformante β (TGF) 278
Factor de Fitzgerald 102
Factor de Fletcher 102
Factor de Hageman 102
Factor de necrosis tumoral (TNF) α 296 Factor de ribosilación del
ADP (ARF) 30 Factor de Stuart-Prower 102 Factor de von-Willebrand
102. 103 A Factor estabilizador de la
fibrina (FSF) 102. 104
Factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) 214 Factor
intrínseco 260 deficiencia de cobalamina
90
jugo gástrico 242 Factor neurotrópico derivado
de las células gliales (GDNF) 338 Factor
plaquetario 102 Factores de crecimiento 232 nerviosos
338 tipos de receptor 268. 278 Factores de transcripción.
activados por hormonas 278. 288 Fagocitos 94
Fagocitosis 12. 28. 94 $^{\circ}$ F (grados Fahrenheit) 375 Fallo
cardíaco 218 Falso 370
FAP (factor activador plaquetario) 100. 102

Farnoquinona 260
Fas (= CD95) 98
ligando 98 Fascículo de Tawara, corazón
192 Fase, vulnerable (excitación
cardíaca) 200 Fase de contacto, coagulación
de la sangre 103 B2
Fase de distensión, cardíaca
190 en el diagrama de trabajo
202 Fase de expulsión, corazón
190. 202 Fase de eyección, corazón
109. 202 Fase de llenado, corazón
190. 202 Fase de proliferación, útero
298 y ss. Fase de repolarización,
potencial de acción 46
Fase de sueño 334 Fase de tensión, corazón 190 Fase
folicular 298. 300 Fase lútea
298 Fase luteínica 298. 300
Fase refractaria 46
excitación cardíaca 200
Fe. u. Hierro
Fecundación 308
efecto de los estrógenos 302
Fenilalanina 226 Fenilefrina
87 B Feniletanolamina-N-
metiltransferasa 84
Fenómeno de carga posterior
328
Fenómeno rebote 272
Fenprocumón 104
Fentolamina 84
Feocromocitoma 216
Ferritina 90 Feto 220 FEV1
(capacidad espiratoria
en 1 segundo) 118 FF
(fracción de filtración) 24.
152 FGF (factor de crecimiento
fibroblástico) 278
Fibras de la zona 344
Fibras de Purkinje 192
potencial de acción 200
Fibras en cápsula nuclear 316
Fibras en saco nuclear 316
Filtración glomerular, u. Riñón
Física del sonido 362
Fisiología de las sensaciones,
general 312
Fisiología del rendimiento
72 y ss.

Fitina 262
Floculo 326
Fluidez 92
Fluidez de las lágrimas 344
Flujo de lágrimas 320
Ruido de linfa 209 B
Flúor (F) 226
FNA. v. Atriopuntura
Folato, V- Ácido fólico
Folículo
dominante 298. 300
síntesis de progesterona
303
tiroideo 286
Folículo de De Graaf 298
Folículo primordial 298
Folotropina (FSH) 269
ciclo menstrual 298
Fon 362 Foramen oval
220
permeable 220
Forescolina
Formación de calor
intercambio de energía 38.
228
sin tiritona 224
Formación de la sangre.
testosterona 306
Formación reticular 322.
328. 340
centro del vómito 238
Formatos 370 Fórmula de Bohr.
espacio muerto 114. 115 A Fosducma 350. 352
Fosfatasa(s) 276
alcalina 250
Fosfatidilcolina (= lecitina) 14.
252
transportador hepatocitario
250
vesícula biliar 248
Fosfatidiletanolamina 14
Fosfatidilinositol-4.
5-bisfosfato (PIP₂) 276
Fosfatidilserina 14 Fosfato
absorción intestinal 262
concentración sérica 290
contenido 290
deficiencia 178. 292
exceso 178
excreción 174. 178
excreción de H⁺ 176
formación de complejos con
el calcio 178
presencia en el ADN 8
reabsorción renal 158
también en sangre 138
Fosfato cálcico 290
cálculos urinarios 178
Fosfatúria 178

Fosfodiesterasa 276
específica para GMPc 278
Fosfolipasa A₂ (PL-A₂) 246.
252. 269. 276
Fosfolipasa C₉ (PLC₉) 37 Cl.
82. 84. 276 Fosfolípidos
252 coagulación de la sangre
102
en las lipoproteínas 254
membrana celular 14
Fotodioses 344. 346. 348
distribución en la retina 348
potencial de membrana
354
potencial de sensor 354
Fóvea central 344. 348. 358
FPR u. Flujo plasmático renal
150 FRA (factor de
ribosilación
del ADP) 30
Fracción
de gases respiratorios 106
unidad de medida 376
Fracción de eyección 190
Fracción de filtración (FF) 24.
152. 389 Frecuencia,
unidad de medida
374 Frecuencia
cardíaca 186.
190. 194 bloqueo AV
200 efecto T₃A₄ 288
esfuerzo físico 74 fetal 220
influencia de la corriente de
Ca²⁺ 194
influencias sobre 194
máxima 77 C deportistas
entrenados
77 C regulación de
la presión
arterial 4. 218
respiración en la altura 136
shock 218 Frecuencia del
latido.
cardíaco 194
Frecuencia del sonido 362
Frecuencia respiratoria 106.
118
Fructosa
absorción intestinal 258
reabsorción renal 158 FSF
(factor estabilizador de la
fibrina) 102
FSH (hormona estimuladora
de los folículos =
folitropina) 269. 298 y
ss.
ciclo menstrual 298
densidad de receptores 300
hombre 306

liberación pulsátil 300
secreción activina 306 DHT
306 estradiol 306 estrógeno
300 inhibina 300. 306
neuropéptido Y 300
noradrenalina 300
progesterona 300
testosterona 306 segundo
mensajero 274 FSH-RH. O-
Gonadolibarina FSR (flujo
sanguíneo renal).
u. Riñón, circulación
Fuerza de la corriente
respiratoria, espiratoria
máxima 118 Fuerza del peso
374 «Fuerza» tractora 38
Función de fuelle 188. 202
Furosemida 172
Fusomotoneurona,
v. γ -motoneurona
AG (entalpía libre) 38 g
(conductividad) (u. para
cada tipo de iones) 32
GABA (ácido
 γ -aminobutírico) 34. 52.
284. 320. 326 y s. corteza
encefálica 332 liberación
de GnRH 300 receptores
52. 55. 320
tipos 55 F segundo
mensajero 55 F,
274
Gafas 346 Gaiactorrea 303
Galactosa absorción en el
intestino
258
reabsorción renal 158
Galanina 52. 86
secreción de insulina 282
Galón, unidad de medida 373
Ganancia en altura 136
Ganglio espiral 368
vestibular 342
Ganglios, vegetativos 78. 82
transmisión del estímulo,
83 A
Ganglios basales 310. 324
Ganglios de territorios límite
78
Ganglios espinales 310. 318
Ganglios linfáticos 88 GAP
(proteína activadora de la
GTAsa) 350

Gas alveolar extracción
114 presión parcial 120
Gases respiratorios
(v. O₂ y CO₂) 106
Gastrina 234. 240. 242
esófago 238 estómago
234. 240 secreción de
insulina
282
segundo mensajero 276
GCAP (proteína activadora de
la guamilina ciclase) 350
GDNF (factor neurotrópico
derivado de las células
gliales) 338 GDP (guanosina
difosfato)
274. 276 transducina
348 Generadores de ritmo
334 Genitales 214. 298,
306 innervación vegetativa
79 y ss.
Gestágenos 303
GFR. u. Riñón GH
(hormona del
crecimiento) 280 GH-IH
(hormona inhibidora de la
hormona del crecimiento =
somatostatina) 269 GH-RH
(hormona liberadora de la
hormona del crecimiento =
somatolibarina) 230. 280
Ginecomastia 294 GIP
(péptido liberador de
insulina dependiente de
glucosa) 234. 240 esófago
238 estómago 242
secreción de insulina
282
Glándula(s) intestinal
(cripta de
Lieberkühn) 244 parótida
236 pineal 334 sublingual
236 submandibular 236
Glándula suprarrenal 272,
294 y ss.
andrógenos 306
fetal 304
glucocorticoides 296
progesterona 303
receptores (te HDL 254
síntesis hormonal
272 y ss. 294 y ss. 304
tumor 216

Glándulas bulbouretrales
308 digestivas 232 y
ss. endocrinas 268
uretrales 308
Glándulas ceruminosas 236
Glándulas de Brunner 244
Glándulas de los labios
vulvares 308 Glándulas
hormonales, crecimiento 272
Glándulas lacrimales 344
Glándulas mamarias
desarrollo 304 efecto de la
progesterona
303 efecto de la
prolactina
303 efecto de los
estrógenos
302 efecto de la
progesterona
303
producción de leche 304
Glándulas paratiroides 268,
290 Glándulas
salivales 326
circulación 214
Glándulas salivales
abdominales. *v.*
Páncreas
Glándulas sudoríparas 222
inervación 78, 79 y ss.,
224 secreción
222, 224
equilibrio hídrico 168
Glaucoma 344 Gliá 338
Glicentina (proglucagón) 284
Glicerina 282, 284 Glicina
34, 52, 248 acoplamiento
con 250 función de
transmisor 320
receptor 52, 55 F segundo
mensajero 55 F Glioma 338
Globo pálido 310, 326
Globulina(s) 92 ligadora de
cortisol
(= transcortina) 296
ligadora de tiroxina 288
Globulina A antihemófila 102
B 102
Globulina ligadora de cortisol
(= CBG = transcortina)
268, 303
Globulina ligadora de
hormonas sexuales (SHBG)
268, 302, 306 Globulina
ligadora de tiroxina
(TBG) 288
prealbúmina (TBPA) 288
Glomérulo, *u.* Riñón

Glomérulo olfatorio 340
Glomo aórtico 132
carotídeo 132 GLP-I
(péptido parecido al glucagón
= enteroglucagón) 230, 282,
284 Glucagón 230, 272,
282,
284, 288
efectos 283 A, 284, 285 C
glucogenólisis 284 lipólisis
256 secreción,
desencadenante
284
segundo mensajero 274
Glucocálix 12, 14
Glucocorticoides efectos 296
receptores 10, 296 síntesis
294, 296 Glucogénesis 282
Glucógeno degradación 274
músculo esquelético 58.
73 B
síntesis 274
Glucógeno fosforilasa 274
Glucogenólisis 72, 85
y s.. 284
STH 280
Glucogenosintetasa 274
Glucolípido 14
Glucólisis 142, 282
músculo 72
Gluconeogénesis 72, 282,
284
renal 148
Giucoroniltransferasa 250
Glucosa absorción intestinal
258,
262 concentración
plasmática
282
embarazo 304 regulación
272 deficiencia 242
depósito 282 diuresis
osmótica 172 equivalente
calórico 228 liberación de
glucagón
284
metabolismo 72, 282
miocardio 210
quimiosensores 282
reabsorción renal 156 y s.,
158
síntesis
aerobia 72, 282
anaerobia 72, 142,
282
sustrato energético 72,
210

transportador 22, 26, 156,
158, 258, 262, 284
valor de combustión 228
Glucosa-6-fosfato,
metabolismo muscular
72
Glucósidos cardíacos 194
Glucosilación 12 Glucosuria
158, 172, 284 Glucurónido
de bilirrubina
250 GLUT
(transportador de
glucosa) 22, 158, 258
GLUT2 158, 258 GLUT4
284 GLUTS 158, 258
Glutamato 34, 52, 174,
258
astrocitos 338 código
genético 8 función de
transmisor 326,
336
células pilosas 342, 366
fotosensores 350, 354
potenciación a largo plazo
336 receptor
AMPA 55 F,
336
cóclea 366 receptor
NMDA 52, 55 F,
336 segundo
mensajero 55 F,
274, 276
sustancias gustativas 338
tipos de receptores 55 F
Glutamato deshidrogenasa,
tubular 176
 γ -glutamyltransferasa 158
Glutamina astrocitos 338
excreción de amoníaco
176
gluconeogénesis 282
Glutaminasa, tubular 176
Glutatio 158, 160, 286
conjugación 160, 250
conjugado 250 secreción
160 Glutatio-S-transferasa
250 GnRH
(gonadolibarina) 230,
269, 280, 306 ciclo
menstrual 298, 300 GNRP
(proteína liberadora de
guanina nucleótido) 30
Gónadas 306 Gonadolibarina
(GnRH) 230,
269, 280, 306 ciclo
menstrual 298, 300
Gonadotropina coriónica
(HCG) 304

Gonadotropina coriónica
humana (HCG) 304
antígeno leucocitario (HLA)
96 Gradiente
electroquímico 26,
32
Grados Celsius 375 Grados
Fahrenheit 375 Grandes
números, cálculos
con 380 y s.
Granulaciones aracnoideas
310
Granulocitos 88, 104
eosinófilos 94
formación 94
neutrófilos, alergia 100
defensa inmune 94
migración 30
Granulos de secreción 12, 268
Granzima B 98 Grasa(s)
absorción en el intestino
252
depósito 230, 282
digestión 236, 252 fases
253 B páncreas 246
emulsión en el estómago
240, 252
equivalente calórico 228
fórmula estructural 227 B
metabolismo, insulina 284
necesidades diarias 252
sustrato energético 228
Grasa láctea 252 GRH
(hormona liberadora de
hormona del crecimiento =
somatolibarina) 269 GRP
(péptido liberador de
gastrina) 86, 230, 234, 240
pared gástrica 242 segundo
mensajero 276 Grupos
sanguíneos 100 GTP
(guanosina trifosfato)
274, 276, 278
transducina 348
GTPasa 276
transducina 350
Guanilciclase
citoplásmica 278
retina 350
vasos coronarios 210
Guanina 8 Guanosina
difosfato (GDP)
274
Guanosina monofosfato
cíclica (cGMP) 348
Guanosina trifosfato (GTP)
274, 276, 278, 348 a-
gustducina 338

H
H⁺-ATPasa 26, 174
lisosomal 14 H⁺/K⁺ ATPasa
26, 28 células de reserva
gástricas
242
colon 262
túbulo renal 174, 182
H₂ (hidrógeno), intestino
grueso 264 H₂O. *v.*
Agua Habitación 336
Haces musculares 316
función 317 B
HADH (nicotinamida-adenina
dinucleótido reducido)
39 C
Hambre 142
edema 208
efectos metabólicos 283 A
reservas de *energía* 282
Hapteno 100 Haptoglobina
90 Haustrias, intestino grueso
264
Haz de His, corazón 192 Hb.
v. Hemoglobina HBSEP
(proteína exportadora de sales
bilíares humana) 248, 250
HCG (gonadotropina
coriónica humana) 304 HCl
142, 238
estómago 238, 258
HCM (hemoglobina
corpuscular media) 88f,
89 C
HCO₃⁻. *v.* Bicarbonato
HCS (somatotropina
coriónica humana) 304
HDL (proteínas de alta
densidad) 254, 256
efecto de los estrógenos
302
Heces 262, 264
color 250
Helicotrema 364, 366
Helio, determinación del
volumen residual 114
Hematócrito 88, 150, 168
comportamiento en la
altura 136
viscosidad de la sangre 92
Hemeralopia. *u.* Ceguera
nocturna 352 Hemo 88, 128
Hemocromatosis 90
Hemofilia A 104
Hemoglobina (Hb) 88, 90,
92, 128

concentración en la sanare
128
fetal (HbF) 128, 220
formación 250 síntesis 10,
90 síntesis de carbamato
124 lampón hemático 124
138, 140, 146 tipos 128
Hemólisis 88 ictericia
prehepática 250 transfusión
errónea 100 Hemopexina 90
Hemorragia menstrual 280,
298 y s.
Hemosiderina 90 Hemostasia
102 Hemoxigenasa 90
Hendidura 352 Heparina
104, 256 Herzio, unidad de
medida
374 HGF (factor de
crecimiento
hepatocitario) 278
Hidratos de carbono
absorción intestinal 258
digestión 258 enzimas
pancreáticas 246 equivalente
calórico 228 metabolismo
282
efecto del cortisol 296
nutrición 226 sustrato
energético 228 Hidrocefalia
310 Hidrocortisona, lugar de
síntesis 296 Hidrolasa
de los esteres de
colesterol 252
Hidrolasas de
pterilpoliglutamato 260
1 β -hidroxiesteroide-
deshidrogenasa 300 11-
hidroxiesteroide-
oxidoreductasa 182,
296
11-hidroxilasa deficiencia 296
glándula suprarrenal 294 21-
hidroxilasa deficiencia 296
glándula suprarrenal 294 24-
hidroxilasa, calcidiol 292 17-
hidroxilasa, glándula
suprarrenal 294 5-
hidroxitriptamina
(5-HT), *u.* Serotonina
Hierro 88, 92 absorción en
el duodeno 90 almacén 90
deficiencia 90 funciones 90

Hierro (*cont.*)

hemoglobina 128
excreción 250
ingesta 90 intoxicación
90 necesidades 90.
226 reciclado 90
transportador, mucosa
intestinal 90
transporte, plasma 90
Hierro hemo 90 Hígado
contenido en hierro 90
degradación de las
hormonas esteroideas 294
equilibrio acidobásico 144.
176 factores de la
coagulación.
síntesis 102 formación
de sangre fetal
88
función excretora 160. 250
glucogénesis 282
gluconeogénesis 282
ictericia 250 procesos de
conjugación
160
síntesis de calcidiol 292
síntesis de urea 176 Hígado
graso 254, 284
Hiperaldosteronismo,
contenido en agua y sal 173
B Hiperaldosteronismo 182.
238
Hiperalgnesia 318
Hiperaminoaciduria 158
Hipercalemia 178. 290.
292
excitación cardíaca 198
reabsorción renal de fosfato
178
Hiperapnia 144
Hipercolesterolemia 256
Hipercolumnas 358
Hiperemesis gravídica 238
Hiperemia, reactiva 212
Hiperglucemia 284
diuresis osmótica 172
Hiperlipoproteinemia 256
Hiper magnesemia 178
Hipermetropía 346
Hiperopsia 346
Hiperosmolaridad, espacio
extracelular 172
Hiperoxia 136
Hiperparatiroidismo 292
Hiperpnea 108
Hiperpolarización
fotosensores 350
potencial de acción 46

Hiperpolarización 46
Hiperpotasemia 142. 180
excitación cardíaca 198
secreción de aldosterona
182
Hiperprolactinemia 303
Hiperreflexia 320
Hipertensión 184. 190. 206.
216
consecuencias 216 esencial
216 grado de efecto del
corazón
210
primaria 216 renal 184.
216 Hipertensión
arterial.
u. Presión elevada
266
Hipertensión por resistencia
216 Hipertensión por
volumen
216
Hipertiroidismo 288
Hipertonía, u. Hipertensión
Hipertrofia, compensadora
272 Hiperventilación
108. 120.
144, 290
acidosis no respiratoria 142
buceo 134 contenido de
agua y sal
172 B
pérdida de agua 168
respiración en alturas 136
Hipervolemia 178
Hipocalcemia 178. 290. 292
excitación del corazón 198
reabsorción renal de fosfato
178
Hipocampo 330. 336
Hipocapnia 144
Hipocretina, u. Orexina
Hipófisis 266 y ss.. 280
adenohipófisis 268,
306 influencia
de los
neurotransmisores 280
secreción de TSH 286
efecto de la testosterona
306
hormonas 268 localización
310 neurohipófisis 268
liberación de ADH 170
liberación hormonal 280
receptores de TRH
286
Hipofosfatemia 292
Hipoglucemia 284
secreción de glucagón 284
Hiponatremia 170
Hipoparatiroidismo 292

Hipopnea 108
Hipopotasemia
diarrea 262
excitación del corazón 198
vómitos 238
Hipoproteinemia 208
Hiposmolaridad, espacio
extracelular 172
Hipotálamo 78. 280. 330.
359
angiotensina II 184 centro
de la sed 168 efecto de la
testosterona
306
función 266 localización
310 núcleo, magnocelular
280 núcleo arcuato 230
núcleo dorsomedial 230
núcleo lateral 230 núcleo
paraventricular 230
núcleo ventromedial
230
olfato 340 osmosensores
170 peso corporal 230
regulación hormonal 268
secreción de somatostatina
286
secreción de TRH 286
sistema límbico 340
termorregulación 222.
224 Hipótesis de los
simbiontes,
mitocondrias 12
Hipótesis local, órgano
auditivo 366
Hipotiroidismo 288, 303
Hipotonía 206
Hipoventilación 108, 144
Hipovolemia 218
vómitos crónicos 238
Hipoxia 130, 142
autorregulación 210 encéfalo
186 tipos 130
vasoconstricción 122, 212,
220 Hipurato, secreción
tubular
156
Histamina 208, 212
alergia 100 corteza
cerebral 332 efecto
sobre la
permeabilidad 214
liberación, cortisol 296
secreción de ácido gástrico
242 segundo mensajero
274,
276
shock 218

tipos de receptores 55 F H₁
212. 276 H₂ 242, 274
transporte tubular 160 tubo
digestivo 234 vasodilatador
214 vasos coronarios 210
Histidina 174. 226 3-HMG-
CoA-reductasa 256 HMK
(cininógeno de alto peso
molecular) 102 Homeostasia
4 Homeostasia de la energía
230
Homeotermia 222 Hongos,
defensa 94 Hormona(s) 266
y ss. abreviaturas 269
adrenocorticotropa (= ACTH) 269 aglandotropia
266, 280 autocrina 266
efectos principales 272
endocrina 266 estimulación
artificial 272 estimuladora de
los folículos
(= FSH) 269
estimulante de los
melanocitos (= (X-
MSH) 269 estructura
química 268 funciones
266 glandotropia 266,
269 hipotálamo 268
jerarquía 268
lactotropa, α Prolactina 269
liposolubilidad 268
mamotropia.
u. Prolactina 269
mecanismos de
retroalimentación 272
natriurética 170 paracrina
266 receptores 266, 268,
274
y ss.
regulación a la baja 30
segundo mensajero 274 y ss.
tiroidea, estimuladora (TSH)
269
transporte en la sangre 268
tubo digestivo 234 Hormona
adrenocorticotropa.
u. ACTH Hormona
antidiurética.
v. ADH 24 Hormona
del crecimiento
(GH), u. STH Hormona
del crecimiento.
L.I. Somatotropina Hormona
estimuladora de las células
intersticiales. v. LH

Hormona estimulante de los
melanocitos α (α -MSH) 230.
269. 280 Hormona
inhibidora de la
liberación 269 Hormona
inhibidora de la prolactina (= prolactostatina: = PIH) (u. Dopamina) 269. 280. 298.
303 Hormona lactotropa.
u. Prolactina Hormona
liberadora 269.
280
Hormona liberadora de
corticotropina, v. CRH
Hormona mamotropia.
u. Prolactina
Hormona natriurética 170
Hormonas esteroideas 268
biosíntesis 294 destrucción
294 excreción 248. 250.
294 receptores 278
Hormonas glucoproteicas
274 Hormonas
peptídicas 268.
274
Hormonas proteicas 268
Hormonas sexuales
femeninas 298 masculinas
306 síntesis 294 Hormonas
sexuales femeninas 298 y ss.
masculinas 306 Hormonas
tiroideas, u. T₃ y
T₄
Hormonas tisulares 268
Horóptero 360 5-HP
ETE
(5-hidroxiperoxieico-
sanotetraenoato) 269 HPL (= lactógeno placentario humano = HCS) 304
HSP (proteínas del shock térmico) 278 5-HT (5-hidroxitriptamina).
u. Serotonina
Huesecillos del oído 364
Hueso
efecto de la calcitonina 292
efecto del calcitriol 292
efecto de los estrógenos
302
efectos de la PTH 290
formación 290 Humedad del
aire, regulación
térmica 224
Humor vitreo 344

I

ICAM (molécula de adhesión intercelular) 98 ICSH (hormona estimuladora de las células intersticiales = luteotropina). u. LH Ictericia 250 IDL (lipoproteínas de densidad intermedia) 254, 256
IFN, v. Interferones Ig, v. Inmunoglobulina IGF-I (factor de crecimiento parecido a la insulina 1) 278, 280 IL, v. Interleucina I leon terminal absorción de cobalamina
260 absorción de sales biliares
248. 252 IMC (índice de masa corporal)
230 Implantación del cigoto 298.
303
maduración 298 y ss.
Impotencia 303 Impulso respiratorio reducida 144
respiración en la altura 136
Impulsos, sistema límbico
330 Indicador temporal, externo
334
índice del shock 218 índice de masa corporal (IMC)
230
índice tensión-tiempo 210
Inducción, dependiente de hormonas 278
Infarto cardíaco 218
signos ECG 198 Infarto de miocardio 198.
218
Infarto pulmonar 120
Infertilidad 303
Inflamación 96. 98. 100.
318
neurógena 318 Inflamación pulmonar 118 Ingresos de K⁺ 180 Inhibición
Inhibición, antagonista 320 competitiva 28 descendente 318 lateral 312
vías auditivas 368
postsináptica 320
presináptica 320
recurrente 316. 320

- Inhibición de campo 340
Inhibición del yo 340
Inhibición retrógrada
320 Inhibidores de la colinesterasa
56
Inhibina 300, 306 ciclo menstrual 298 liberación de FSH 306 Inmunidad 94 Inmunización 100 activa 94 pasiva 94 Inmunoglobulina (Ig)
92 y ss., 98 cambio de clase 98 composición proteica 92 concentración sérica 93 D funciones 94 IgA 232, 244 saliva 236 IgE 100 IgG, características Rhesus 100 IgM, grupos sanguíneos
ABO 100 liberación en las infecciones 94
paso placentario 92 receptores 96
Inmunosupresión 98 Inositol-1,4,5-trifosfato (IP3)
82, 274, 276
transmisión adrenérgica 84 Inotropia, corazón 194, 204 Inotropia de la frecuencia 194, 204 Inspiración 108 diferencia de presión 108 trabajo 116
Insuficiencia cardíaca 216 causa de edema 208 equilibrio de sales y agua 173 B
Insuficiencia coronaria 210 Insuficiencia multiorgánica 218
Insuficiencia respiratoria 122 Insuficiencia suprarrenal 182 Insulina 230, 272, 282, 288 contenido en K⁺ 180 deficiencia 284 efecto anabólico 284 efectos 283 A, 284, 285 C liberación, receptores
adrenérgicos β_2 85 estímulos 282 GIP 234 inhibición 330 lipólisis 256 lipoproteinlipasa 254 origen 282
receptor 268, 278 semivida 282 síntesis 282 sobredosis 218 Intensidad 362 agua 362 voz 370 Intensidad de la corriente eléctrica, unidad de medida 375
sangre 188 Intensidad del sonido 362 Interacciones
actina-miosina 68 Intercambiador ATP/ADP 17 B2 Intercambiador Ca²⁺/VS Na⁺
36 Intercambio aniónico
células de reserva gástricas 242
eritrocitos 124 Intercambio Cl⁻/formiato 162 Intercambio Cl⁻/oxalato 162 Intercambio contracorriente calor 224
riñón 164 Intercambio de energía 38, 226, 228
Intercambio de energía, efecto del cortisol 296 Intercambio de gases 106, 120
alteraciones 120 Intercambio de líquidos 208 Intercambio de trabajo 226 Intercambio en reposo 226 Intercambio fundamental 226 Interferones (IFN) 96 IFN γ 98 Interleucina (IL) 94, 224, 232 IL-1 296 IL-2 98, 296 IL-4 98 IL-5 98 IL-6 98 IL-8 94 Internalización, receptor de
insulina 284 Interneuronas 324 excitatorias 320 inhibitorias 320 Internodos 48 Intervalo PQ (ECG) 196 tira (ECG) 196 Intervalo QT (ECG) 198 Intervalo ST (ECG) 196 elevación 198 Intestino (v. Tubo digestivo) 234 absorción, aminoácidos 262
agua 262 mecanismos 263 B Ca²⁺ 262 Cl⁻ 262 mecanismos 263 D fosfato 262 glucosa 262 Mg²⁺/Na⁺ 262 mecanismos 263 D bacterias 232, 250, 264 efecto de calcitriol 292 estructura 244 funciones 244 gases 264 glándulas de Brunner 244 motilidad 244 síntesis de CCK 234 vaciamiento 264 Intestino delgado (u. Intestino, duodeno, íleon y tubo digestivo) 244 absorción de calcio 290 motilidad 244 Intestino delgado, u. Duodeno Intestino grueso 264 Intrón 8 Inulina aclaramiento renal 152, 154 indicador para LEC 168 Iones 375 concentraciones 45 B difusión 22 líquidos corporales 93 C Iones amonio (NH₄⁺) 145 B2 eliminación renal 174 síntesis 176 Iones de hidrógeno, u. H⁺ concentración, u. Valor de PH
Iones OH⁻ 138 y ss. IP₃ (inositol-1,4,5-trifosfato) 82, 236, 274, 276 Iris 344 IRS-I (sustrato del receptor de la insulina 1) 278, 284 Islote 340 Islotes de Langerhans 282 Isofona 362 Isoleucina 226 Isomaltasa 258 Isoprenalina 84, 87 B Isquemia 130
Jetlag 334 JmK (velocidad de transporte máxima), u. Cinética de Michaelis-Menten
Jugo gástrico 242 reflujo 238 valor del pH 242 Jugo nuclear 8 Julio (J), unidad de medida 374
K (constante de disociación) 378 y s.
K (Kelvin), unidad de medida 375
K, v. C Kalidina 214 Kcal, unidad de medida 374 Kerniterus 250 KM (constante de Michaelis), v. Cinética de Michaelis-Menten
kWh (kilovatios hora), unidad de medida 374
Laberinto 364 basal, epitelio tubular 154 Lactancia 236, 280, 303 necesidades de calcio 290 Lactancia 303, 320 Lactasa 258 Lactato 72, 73 B2, 74, 142, 174, 282 degradación 72 gluconeogénesis 282, 284 metabolismo miocárdico 210 reabsorción renal 156, 158 síntesis, músculo cardíaco 210 trabajo corporal 76 Lactogénesis, v. Leche Lactosa, digestión 258 Lamelipodio 30 Lámpara de rayos ultravioleta, síntesis de calcitriol 292 Lanosterina 294 Laringe 370 testosterona 206 Lateralización, auditiva 364 LCAT (lecitina-colesterol-aciltransferasa) 254 LCCS (sistema de control de capacidad limitada) 336 L-dihidroxi-fenilalanina, u. L-Dopa
LDL (lipoproteínas de baja densidad) 254, 256 efecto de los estrógenos 302 receptores 254, 256 L-Dopa (L-dihidroxi-fenilalanina) 84 LEC (líquido extracelular) 93 C, 152 Lecitina (fosfatidilcolina) 14, 252
vesícula 248 Lecitina-coilesterol-acil-transferasa (LCAT) 254 Lectura 336 Leche 252 calcio 290 contenido en yodo 288 eyeción 280 glándulas 292 oxitocina 303 prolactina 303 reflejo lactacional 303 síntesis 303 Leche materna, u. Leche Lemnisco medial 322 Lenguaje 337, 370 Lenguaje, frecuencia basal 370
Leptina 230 receptores 230, 330 Lesión de las fibras cruzadas 320, 328 Lesión tisular, coagulación de la sangre 103 B1 Lesiones hepáticas, coagulación de la sangre 104 Leucina 226, 282 Leucocitos 88 liberación de interferón 96 Leucotrienos 269 alergia 100 Leu-encefalina 234 Ley de Dalton, presión parcial 106 Ley de Hagen-Poiseuille 188, 390 Ley de la difusión de Fick 20, 120, 388 Ley de Ohm circulación 188, 388 transporte iónico 32, 388 ventilación 116 Ley de van't Hoff-Staverman 24, 377, 388 Ley del efecto de masa 379 Leyes de difusión, 1.^a ley de Fick 20, 120 LFAI (antígeno asociado a la función del linfocito 1) 98
LH (luteotropina: en el hombre antes ICSH) 269, 280, 294, 306 ciclo menstrual 298 liberación, influencias sobre 300 pulsátil 298 receptores, células de Leydig 306 LH-RH, v. Gonadolibarina LiasaC17-C20 300 Liberación pulsátil 306 Libido, testosterona 306 Libra, unidad de medida 374 «Libre» de agua 164, 172 absorción intestinal 262 y s. aclaramiento 164 canales, v. Acuaporina contenido 168 y s. contenido corporal 168 deficiencia, contrarregulación 170 difusión 24 equilibrio 168 exceso 170 excreción heces 262
renal, u. Riñón, excreción flujo, osmótico 24 intercambio 168 intoxicación 170 pérdida 170 permeabilidad 208 regulación 170 alteraciones 173 B reparto 173 B transporte 24 LIC (líquido intracelular) 168 LIE (linfocitos intraepiteliales) 232 Ligando CD40 98 Lignina 226, 264 Límite de rendimiento 76 Límite del rendimiento prolongado 72 Líneas Z, sarcómero 60 Linfa 208 intestino 232 Linfocina, cortisol 296 Linfocitos 88 B 94, 98 activación 98 diferenciación 98 secreción de inmunoglobulinas 98 selección clonal 98 intraepiteliales (LIE) 232 maduración 88, 94 proliferación 94 selección clonal 94 T 94

Linfocitos (*cont.*) armados
94. 96 CD4 98 CDS 98
células T asesinas 94. 98.
232 células T
colaboradoras
(células TH) 98
citotóxicas 98
diferenciación 98
expansión clonal 98
selección 98
inflamatorias (TH1) 98
tipo 2 (TH2) 98
liberación de interferón
96
receptor 98
vírgenes 96
vírgenes 94
Linfocitos B. LJ. Linfocitos
Linfocitos T. v. Linfocitos
Linfopoyesis 88 Lipasa(s)
246 acida 256 estómago 252
hepática 254 inespecífica
252 páncreas 252 saliva 236
Lipapas linguales 252
Lípido(s) (*u.* Grasa) 252
almacenamiento 254
degradación, v. Lipólisis de
membrana 14 distribución
corporal 254 síntesis 10. 12.
13 F. 282 Lipogénesis 282
Lipólisis 86. 256. 282. 284
efecto de la insulina 284
estimulación.
termorregulación 222
influencias 256 STH 280
Lipoproteína 254
receptor 28. 254
Lipoproteílipasa (LPL) 254
256
efecto de la insulina 284
termorregulación 222
Lipoxigenasa 269 Líquido
intersticial 92. 168
transcelular 168 Líquido
cefalorraquídeo 168.
310 concentración de
CO₂ 126.
144
espacio 310 valor del pH
144 Líquido extracelular
(LEC)
152 iones
93 C

Líquido intercelular.
composición 45 B. 93 C
Líquido intersticial, iones
93 C Líquido
intracelular (LIC).
iones 93 C
Líquidos corporales 92
Lisina 174. 226. 258
Lisis 94
Lisomas 26. 28
enzimas 12
función 12 H⁺.
ATPasa 12 origen
12
Lisozima 94. 96. 232
reabsorción renal 158 saliva
236 Litocolato 248 Litro,
unidad de medida 372
y s.
Locus coeruleus 328
Losarian 184 LPL. v.
Lipoproteínlipasa LTP
(potenciación a largo
plazo) 336
Luteinización, folículo 300
Luteotropina, u. LH Luz UV
(ultravioleta).
radiación 292
deficiencia 292

M

Macrófagos 94 y ss., 224
activación 96 contenido en
hierro 90 defensa inmune
94. 96 destrucción de
eritrocitos
88 destrucción de
hemoglobina
250 fijos 96 migración 30
tracto respiratorio 110 α₂-
macroglobulina 104 Mácula
densa, u. Riñón 148,
172. 184
Magnesio, concentración en
plasma (u. Mg²⁺*) 178
Magnitudes alteradas 4
Malabsorción, deficiencia de
ácido fólico 90
Maldigestión, deficiencia
enzimática 246 Maltasa
258 Mamilas 308 Mancha,
ciega 348, 358 Manganoso
(Mn) 226 Maniobra de
Valsalva 116

Manitol, diuresis osmótica
172 Manosa-6-fosfato
(M6P) 12.
14
Mantenimiento 330
programa, hipotálamo 330
termorregulación 224
Mantenimiento del organismo
328 MAO
(monoaminoxidasa)
86
MAP (proteína activada por
mitógenos) cinasa 276
Marcapasos
cardíaco 192. 194. 200
artificial 200 potencial 192
terciario 192f ventricular
192. 200 estómago 240
motilidad intestinal 240
músculo liso 70 Marginación
94 MARN 8 Martillo 364
Masa, unidad de medida 374
Masa atómica 375 Masa
equivalente 375 Mastocitos
104
alergia 100 Matriz,
extracelular 14 Máxima
espiratoria 116
inspiratoria 116 isotónica
(mecánica
cardíaca) 202
isovolumétrica (mecánica
cardíaca) 202 Máxima
distensión, curva de
202 MBP (proteína
ligadora de
mañosa) 96
MDR1 (proteína de
multi-resistencia a fármacos
1) 160. 250 MDR3 250
Mecánica cardíaca 202
Mecánica respiratoria
108 Mecanismo de
Frank-Starling
68. 202. 204. 218
Mecanismo de válvula 204
Mecanismo lipostático 230
Mecanismos de
concentración, v. Riñón
Mecanismos de
envenenamiento 160
Mecanismos del equilibrio
324. 326. 328. 342
Mecanosensores. cutáneos
314. 316
Mediadores 268

Medicamentos
excreción biliar 248
unión a proteínas 24. 154
Medidor de la presión sonora
362
Medio, interno 2. 78. 266
Medio de transporte 262
Medio interno 168 Médula
espinal 310 y ss..
324 ' aferencias
periféricas 322
centros vegetativos 78
lesión unilateral 322
reflejos 320
sección 328
segmentos 310
Médula ósea
contenido en hierro 90
formación de la sangre 88
maduración de los linfocitos
88. 94
megacariocitos 102
Médula suprarrenal 86. 272
hormona 86 MEG
(electroencefalografía
por imanes) 332
Megacariocitos 88. 102
Melanocitos 280 α-
melanocortina (= Ct-MSH = α-
melanotropina) 230. 269.
280 Melatonina 334
segundo mensajero 274.
334
Membrana
estructura 14
función 2
Membrana basilar 364. 366
Membrana celular 8
apical 18
basolateral 18
conductividad a los iones 32
función 2. 14
origen 14
partes 14
permeabilidad 2
proteínas 14
Membrana de Reissner 366
Membrana fenestrada.
u. Riñón, glomérulo
Membrana nuclear 10
Membrana tectorial 364
Memoria 336
alteraciones 336
inmunológica 94
motora 326
Menarquia 298
Menopausia 298. 302
Mensajero
primero 274
segundo 268. 274 y ss.

Menstruación 298
Mesencefalo 310
Mesencefalo (u. Tálamo.
hipotálamo) 310
Mesenterio 244 Meseta,
orgánica 308
Metafonía, lenguaje
370
Metano, intestino 264
Metarrodopsina I 348
Metarrodopsina II 348. 352
fosforilación 350
Metástasis 30 Met-enkefalina
234 Met-hemoglobina
(MetHb)
128
reductasa 128 Metionina 260
Método de Astrup 146
Método de dilución de
indicadores 168 Método de la
dilución de gases,
determinación del volumen
residual 114
Metotrexato 260
Mezcla
venosa alveolar 120 venosa
extraalveolar 120 Mezcla de
colores
aditiva/por sustracción 356
Mg²⁺ 178. 274 absorción
intestinal
262 concentración en
plasma
178
excreción renal 178
inhibición de la corriente de
Ca²⁺ 50 reabsorción
renal 156.
172. 178
sensores, riñón 178 SNC
336 MHC (complejo mayor
de
histocompatibilidad) 96
MI (corteza motora primaria)
324
Miastenia grave 118
Micelas, intestino 252. 260
vesícula biliar 248
Micobacterias. defensa
inmune 96
Microfilamentos 14. 16
Microglía 96. 338 ccj-
microglobulina.
reabsorción renal 158
p₂-microglobulina.
reabsorción renal 158
Micrografía 326
Microtúbulos 14 Midriasis
344 Miopoyesis 88

Mielosis, funicular 260
Migración 30 fagocitos
94
Millas, unidad de medida 372
Mineralocorticoides 182
síntesis 294
Mínimo de albúmina.
funcional 226 -
Mini-pildora 303
Miocardio, u. Músculo
cardíaco 192
Miofibrillas 60
Mioglobina 58. 72. 90. 128
Miometrio. u. Útero Miopía
346 Miosina 58 Miosina I 30
Miosina II 58 y ss. estructura
molecular 60 músculo
esquelético
60
músculo liso 70
Miosis 344. 359
MIT (resto de
monoyodotirosilo) 286
Mitocondrias efecto T₃A₄
288 estructura y función 12
músculo esquelético 58.
63 B
termorregulación 222
MLCK (cinasa de la cadena
ligera de la miosina) 36
mm H₂O. unidad de medida
mm Hg. unidad de medida
374
Moco
estómago 242 intestino
242. 244. 264 saliva 236
Moco bronquial 110
Modalidades sensoriales 312
Modificación postraduccion
12. 268 postranscripción 10
Modificación postraduccion
12
Modificación
postranscripcional 10
Mol, unidad de medida 374
y s. Molécula de
adhesión
intercelular (ICAM) 98
Moléculas de adhesión 98
Molibdeno (Mo) 226 2-
monoacilglicerina 246. 252
Monoaminoxidasa (MAO)
86
Monocitos 88. 94. 96
Monocromato de los bastones
352
Monooxigenasas 250

Monosacáridos, absorción 258
 Monóxido de carbono (CO) 128
 Monóxido de nitrógeno u. NO
 Morfina 318
 transporte tubular 160
 Motilidad 56 y ss., 316 y ss., 324
 Motilidad. fundamentos moleculares 58
 alteraciones 324 y ss.
 cerebelo 326 y s. ganglios basales 326
 motilidad voluntaria 324
 movimientos de apoyo 328
 vías piramidales 324
 Motilidad dirigida 324, 329
 Motilidad ocular 328, 359.
 360
 Motilidad voluntaria 324
 inhibición 326
 Motilina 240
 liberación 234
 esófago 238
 motilidad interdigestiva 234
 Motivación, sistema límbico 330
 Motoneurona(s) 42, 56 y s., 316 y ss., 324, 328
 aferencias 234
 Movimiento, v. Músculo y motilidad
 Movimiento de péndulo. motilidad intestinal 244
 Movimiento en masa. intestino grueso 264
 Movimientos de conservación 326
 Movimientos de convergencia 368
 Movimientos de distensión 66
 ciclo cardíaco 202
 Movimientos de la mirada 326, 329, 342
 Movimientos táctiles 314
 MRP2 (proteína de resistencia a múltiples fármacos) 216, 250
 α -MSH (hormona estimulante de los melanocitos) 230, 269, 280
 MSR, v. Médula suprarrenal
 MT (melatonina) 334
 Mucina. u. Moco Mucosa gástrica, mecanismos defensivos 242
 Mucoviscidosis 110, 246

Muerte celular, programada. i>. Apoptosis
 Muerte cerebral. EEG 332
 Muscarina 82
 Musculatura, v. Músculo, músculo
 esquelético y músculo cardíaco
 Músculo bulbovacaveroso 308
 dilatador de la pupila 344
 escalenos 108
 esfínter pupilar 344
 estapedio 364
 intercostales externos 108
 intercostales internos 108
 isquiocaveroso 308
 puborrectal 264
 tensor del tímpano 364
 tuborrectal 264
 Músculo 56 y ss., 59 A
 esquelético, u. Músculo esquelético estriado (u. Músculo esquelético y cardíaco) 59 y ss.
 ciclo de contracción 64
 contracción, mecanismo molecular 62
 liso 70
 caldesmón 70
 contracción 59 A
 localización 70
 potencial de acción 59 A
 receptores colinérgicos M3 82
 tipos 70
 Músculo, v. Músculo cardíaco, músculo esquelético, musculatura
 Músculo cardíaco (v. Músculo) 58, 68, 194 y ss.
 acoplamiento electromecánico 194
 aporte de O_2 210
 ATPasa Na^+A^+ 194
 Ca^{2+} -ATPasa 194
 circulación 186
 concentración de Ca^{2+} , citosólica 194
 contracción 59 A
 auxotónica 190
 isovolumétrica 190
 velocidad 204
 ECG 196
 excitación 192
 influencia sobre la contractilidad 194
 isquemia. ECG 198
 metabolismo 210
 necesidades de O_2 210
 potencial de acción 59 A

receptores de dihidropiridina 194
 regulación hemométrica 68
 transportador por intercambio $NaYCa^{2+}$ 194
 Músculo ciliar 344
 Músculo esquelético 56 y ss., 318 y s., 324 y ss.
 circulación 74
 regulación 214
 comparación con el músculo cardíaco y liso 68
 complejo de rigidez 64
 concentración citosólica de Ca^{2+} 66
 consumo de energía 68
 contenido en glucógeno 56 y s.
 contracción 59 A
 tipos 64 y s.
 velocidad 68
 contractura 66
 despolarización sostenida 66
 efecto debilitador del ATP 64
 elaboración de O_2 72
 estructura 60
 fibras extrafusales 316
 intrafusales 316
 tipos 58
 vías de excitación 62
 fuentes de energía 72, 254
 función de la mioglobina 128
 glucogénesis 282
 graduación de la fuerza 66
 hipertrofia 76
 interacciones actina-miosina 68
 mitocondrias 63 A
 parálisis 56
 potencial de acción 56, 59 A
 propiedades mecánicas 66
 regla del todo o el nada 66
 regulación de la longitud 316
 regulación de la tensión 316
 relación longitud-tensión 68
 relajación 56
 rendimiento a corto plazo 72
 rigidez 66
 síntesis de ácido láctico 76
 sumación 66
 tetania 58, 66

tono reflejo 66
 unidad, motora 58, 66
 Músculos accesorios respiratorios 108
 Músculos extensores 328
 reflejo de huida 320
 Músculos flexores 328
 reflejo de huida 320
 Músculos oculares central 342
 extrínsecos 360
 Músculos respiratorios 108, 132

N

N (newton). unidad de medida 374
 N_2 (nitrógeno) 134
 equilibrio 226
 presión parcial, buceo 134
 Na^+ (v. NaCl) absorción intestinal 262
 canales capacidad de activación 46
 conductividad 46
 células pilosas 342
 potencial de acción 46
 potencial de reposo 44
 controlados por potencial 46, 56
 músculo cardíaco 192
 fotosensores 348
 inactivación 46
 intestino 262
 pelvis renal 180
 riñones 172
 tubo colector 162
 contenido corporal 170
 corriente, placa motora terminal 56
 excreción, renal 162
 intracelular 26, 44
 polipéptido cotransportador de taurocolato (NTCP) 248
 potencial de equilibrio 44
 reabsorción renal 156
 retención 216
 transporte antiporte (v. $NaVCa^{2+}$ y Na^+/H^+) 26 y s.
 transporte paracelular 236
 transporte simporte 26 y s.
 aminoácidos 258
 bicarbonato 162, 174
 Cl- 28, 162, 172, 236
 fosfato 178
 glucosa 156 y s., 258

intestino 262
 sales biliares 248
 vitaminas 260
 yodo 286
 NaCl (u. Na^+ y Cl^-) contenido, regulación 170
 alteraciones 172
 deficiencia 170
 exceso, contrarregulación 170
 hipertensión 216
 ingesta 170
 reabsorción, glándulas salivales 236
 sentido del gusto 338
 NaDC. v. HNADC
 NaPi-3 (transportador simporte Na^+ -fosfato) 178
 Náuseas 238, 328
 Nebulina 60
 Necrosis pancreática, aguda 246
 Nefrina 148
 Nefrocalcina 178
 Nefrona. u. Riñones 148
 sistemas de transporte 154
 Neocerebelo 326
 Neonato 93 D, 94, 118, 136, 220, 225, 250, 288, 305
 Neonato, ictericia 250
 Neonato, síndrome de la membrana hialina 118
 Neostigmina 56
 Nervio óptico 344
 Nervio (u. Neurita, neurona, nervio) 310
 Nervios acústico 366
 espláncnicos pélvicos 308
 glossofaríngeo 132
 óptico 344, 359
 pudiendo 264
 trigémino 318, 322, 340, 359
 vago 132, 242, 248, 370
 Nervios cardíacos 194
 Nervios craneales 338, 340, 359
 Nervios espinales 310
 Neumotacógrafo 118
 Neumotorax 110, 134
 Neumotorax espontáneo 110
 Neumotorax por ventilación 110
 Neurita (u. Neurona) amielínicas 42, 48
 capacidad de membrana 48
 corriente capacitante 48
 diámetro 42, 49 C
 mielinizadas 42, 48

nodos de Ranvier 42
 transmisión saltatoria del estímulo 48
 vaina de mielina 42
 velocidad de conducción 48, 49 C
 Neurofibrillas 42
 Neurofilamentos 14
 Neurohipófisis (u. Hipófisis) 268, 280
 Neurona (u. Neurita) adrenérgica 78 y ss., 330
 axolema 42
 axón 42
 A δ 318
 botón terminal 42
 colateral 42
 colinérgicas 78 y ss.
 conductividad para Cl- 44
 conductividad para el Ca^{2+} 44
 cono axónico 42
 dendrita 42
 diámetro 49 C
 dopaminérgica 326, 330
 estructura 42, 43 A
 excitación 48
 GABAérgicas 326
 glutaminérgicas 326
 Ia- 316, 320, 324
 Ib- 316 H- 316
 motora 324, 328
 nitrérgicas 278
 potencial de acción 48
 resistencia longitudinal interna 48
 sensitivas 312 y ss.
 serotoninérgicas 330
 simpáticas 84
 soma 42
 sumación espacial 52
 temporal 52
 telencéfalo 332
 transmisión, electrotónica 48
 transporte axonal 42
 velocidad de conducción 48, 49 C
 Neuronas CGRP. estómago 242
 Neuropeptido Y (NPY) 86, 230, 280
 receptores, tipos 55 F
 segundo mensajero 55 F, 274
 Neurosecreción 280
 Neurotensina 55 F
 segundo mensajero 276
 Neurotoxina botulínica 56

Neurotransmisor 50, 52, 55
F, 266

degradación enzimática 52
excitatorio 50 exocitosis 50
final del efecto 54 E
función principal 42
inhibidor 52 inotropo 34,
55 F liberación 50
metabotropo 34, 55 F
recaptación 52 sistema
nervioso vegetativo
78 y ss.

Neurotúbulos 42

Newton (N), unidad de
medida 374 Nexo,

u. Uniones en
hendidura NF-xB 276

NGF (factor de crecimiento
nervioso) 42, 278, 338

NH₄⁺ o NH₃, v. Amonio o
amoníaco

NHE3 (intercambiador
Na⁺/H⁺ tipo 3), v. Transporte
antiporte Na⁺/TH⁺Niacina 260

Niadnamida 226 Nicotina
82 Nidación 298, 303 Niquel

(Ni) 226 NIS (simporte 2
Na⁺-I⁻) 286 Nistagmo

calórico 342 optocinético

360 patológico 360

postortostático 342

Nistagmo péndulo 328

Nitrógeno (v. Segundo
mensajero y hormonas) 266
y ss. receptores, acoplados
a

enzimas 278

Nitrógeno, v. N₂ Nivel de

alerta 322. 332 Nivel de

presión del sonido

(SPL) 362

NO (monóxido de nitrógeno)

74, 86, 94, 210, 212, 214,

238, 278 defensa inmune

94 erección 308 sintetasa

(NOS) 82, 278 vasos

coronarios 210 Nocicepción

(v. Dolor) 318,

320, 322

vías 318

Nocisensores 318, 322

inactivos 318

modalidad 318

Nodo auriculoventricular
(nodo AV), corazón 192,

194 Nodo AV

(auriculoventricular)

192, 194

Nodo de Ranvier 42, 48

Nodo sinusal 190, 192, 200

Nodulo 326 Nomograma de

Siggaard-

Andersen 146, 147 C

Noradrenalina 52, 78, 84,

230, 268, 280

captación extraneuronal 86

corazón 194 corteza

cerebral 332

feocromocitoma 216

inactivación, MAO 86

liberación 84 médula

suprarrenal 86 neurona

330 recaptación 86

receptor, tipos 55 F

regulación térmica 222

secreción de insulina 282

secreción de saliva

236 segundo mensajero

55 F,

274, 276

síntesis 84

terminación del efecto 86

tubo digestivo 234 vasos

coronarios 210 NOS

(sintetasa NO) 82, 278 NPY

(neuropéptido Y) 86,

230

cotransmisor 84 receptor,

tipos 55 F segundo

mensajero 55F NSQ (núcleo

supraquiasmático) 334

NTCP (polipéptido

cotransportador de

Na⁺Vtaurocolato) 248 Núcleo

(célula), señal de

localización 10 Núcleo(s)

accesorio 368 amigdalino

cortical 340 caudado 310,

326 cuneiforme 322 del

pedículo pontino 326 del

septo 330 del tálamo

anterior 330 del tracto

solitario 338 dentado 328

emboliforme 328 fastigio

328 globoso 328 grácil 328

lateral 230

lateral superior de la oliva

366

olfatorio anterior 340

paraventricular 230

rojo 328

subtalámico 326

supraquiasmático (NSC)

334

Núcleo celular

origen y función 8 y ss.

poros nucleares 10

síntesis del ARN 8 Núcleo

coclear 368 Núcleo de

Deiters 328 Núcleo de

Edinger-Westphal

102 Núcleo del circuito

lateral,

368 Núcleo de la

amígdala 280,

340

Núcleo vestibular 328, 342

Nucléolo 10

cromatina 8 Núcleos de la

columna dorsal

322

Núcleos del rafe 328

Nucleótido 8 Número de

Hüfner 128 Nutrición

226

retardada en el estómago

240

Nutrición 226

vegetal 142

O₂ 72, 106

captación

máxima 72, 76, 77 C

deportistas entrenados

77 C

trabajo corporal 74

coeficiente de difusión de

Krogh 22, 120

coeficiente de solubilidad

128 concentración en la

sangre,

máxima 128 consumo

106, 228 determinación

112, 120 efecto T₃A₄ 288

músculo cardíaco 210

participación de los

órganos 130, 187 A

renal 150

deficiencia, u. Hipoxia

diferencia de concentración,

músculo cardíaco 210

difusión 21 A

en el pulmón 22

intoxicación 136

buceo 134

presión parcial 20

alveolar 120, 128

buceo 134

crítica, mitocondrias 130

en la altura 136 estímulo

respiratorio

químico 132

hiperventilación 120

sangre arterial 128

sangre mixta venosa 120,

128

transporte en la sangre 128

unión en la sangre 128

OATI (transportador de

aniones orgánicos de tipo 1)

160, 268 Obesidad 230

Ocitocina, v. Oxitocina OCTI

(transportador de cationes

orgánicos de tipo 1) 160

Octava 370

1,25-(OH)₂-colecaldiferol

(calcitriol) 158, 292 25-OH-

colecaldiferol (calcidiol) 158

Ohmios, unidad de medida

375

Oído, u. Oído interno, sonido

Oído interno 364 y ss.

potenciales 366 transmisión

del sonido 366 Oído medio

364 Ojos 344 y ss

adaptación 352 aparato

óptico 346 física de la

radiación 344 motilidad 328

movimientos 360 presión

interna 344 reducida 346

visión del color 356

Oligodendrocitos 42, 338

Oligopéptidos, v. Péptidos

Oligosacáridos 258 Oliguria

164 shock 218 Olisquear 340

Oliva, superior 368

inferior 328 Onda

P (ECG) 196 Onda

Q (ECG) 196

patológica 198 Onda S

(ECG) 196 Onda T

(ECG) 196, 198 Onda Z

(ECG) 196 Ondas EEG

332 lentas

estómago 240 motilidad

intestinal 244 Ondas de la

pared 366

Ondas epilépticas EEG 332

Ondas sonoras 362 Ondas

W, retina 358 Onza, unidad

de medida 373,

374

Oocitos de primer orden 298

Oogénesis 298, 306

Oogonia 298 Opinión 312

Opioides 280

endógenos 318

exógenos (= opiáceos) 318

liberación de GnRH 300

receptores, tipos 55 F

tubo digestivo 234

segundo mensajero 55 F,

274

Opsina 348, 350

Opsonización 94, 96

Orexina 230 Órgano

circunventricular

(OVL) 280, 310, 330

Órgano de Corti 364 y ss.

Órgano del equilibrio 328,

342

nistagmo 360 Órgano

macular 342 Órgano

subfornical 280 Órgano

vascular de la lámina

terminal (OVL) 280

Órgano vestibular 342

Órganos sexuales

femeninos 298

masculinos 306 Orgasmo

308 Orientación espacial 314,

342, 368

Orificio uterino, ciclo

menstrual 298 Orina, u.

Riñón Orina primaria 164

Ornitina 258 Ortopnea 108

Ortostatismo 6, 204, 216

reflejo 7 E Oscilación 362

Oscilaciones de la regulación

6

Oscuridad, retina 350

Osmol 377 Osmolalidad

377

plasma 92, 377 y s.

saliva 236

Osmolaridad,

u. Osmolalidad 377

Osmómetro 377

Osmorregulación 170

Osmosensores 170, 272,

330

Osmosis 24 Osteoclastos

290 Osteólisis maligna

292

Osteomalacia 292

Osteoporosis 302 Ouabaina

26, 170 Ovario 268 ciclo

menstrual 298 maduración

del óvulo 298 receptores de

HDL 254 síntesis de

testosterone 306 OVL

(órgano vascular de la lámina

terminal) 280 310 Ovulación

298, 300

inhibición 300 Óvulos 298

Oxalato 262 inhibición de la

coagulación

sanguínea 102 secreción

renal 158, 160 Oxalato

calcico, cálculos

urinarios 178 β-

oxidación 256 Oxidación de

las moléculas

biológicas 41

Oxigenación, hemoglobina

128

Oxígeno, u. O₂

Oxigenoterapia 136

Oxitocina 269, 280, 303

receptor 55 F segundo

mensajero 55 F, 274, 276

útero 304, 308 2-

oxoglutarato 160, 176

P, v. Presión, presión parcial

P₀ 5 (presión de semisaturación

de O₂) 128 Pa (pascal),

unidad de medida

374

PA (presión alveolar) 108

PAH (p-aminohipurato) 150,

160

nervioso vegetativo) 78
v ss.
circulación de las glándulas salivales 214
circulación genital 214
corazón 194
órganos innervados 82
secreción de saliva 236
tubo digestivo 234
Parásitos, defensa 94
Parathormona (= paratirina = PTH) 36, 178
Parótida, u. Glándula parótida
Parpadeo 344
Párpados 359
Partícula de reconocimiento de señal (SRP) 12
Parto
regulación hormonal 304
situación circulatoria 220
Parvalbúmina, fibras musculares 64
Pascal (Pa), unidad de medida 374
Pausa, compensadora 200
postextrastólicas 200
PBI (vóduro unido a proteínas) 288
PCA (= proteinasa A = cinasa A) 82, 274
PCC (proteinasa C) 36, 37
Cl. 70, 84, 276
PCG (proteinasa G) 278
PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) 102, 278
Pene 308
erección 278
Penicilina, secreción tubular 156
Pensamiento a corto plazo 336, 368
Pensamiento a largo plazo 336
Pensamiento científico 336
Pepsina 238, 242, 258
Pepsinógeno 242, 258
PepTI (transportador de péptidos de tipo I), intestino 258
PepT2, riñón 158
Peptidasas 158, 242, 246, 258
Péptido
digestión 258
eliminación, renal 148
reabsorción, renal 156, 158
simporte, terciario activo 28
transportador PepTI 258
PepT2 158
Péptido de la saciedad 230
Péptido inhibitorio gástrico (GIP), u. Dependiente de glucosa
Péptido intestinal vasoactivo (VIP) 86, 232, 234, 262
Péptido liberador de gastrina, u. GRP
Péptido liberador de insulina dependiente de glucosa (GIP) 234
PER 334
Percepción 312
Percepción de la forma 314
Percepción de la profundidad, vista 358, 360
Percepción del espacio 314
Percepción del movimiento 316, 342
Pérdida de conciencia, anoxia 130
Pérdida de K⁺ 172, 262
Pérdida de sangre 218
Perforina 96, 98
Perilinfia 364, 366
Perímetro 358
Periodo, circadiano 334
Peristáltico 234
esófago 238
estómago 240
intestino 244
intestino grueso 264
Permanencia en la altura 136
hipoxia hipoxémica 130
liberación de eritropoietina 88
Permeabilidad de la membrana 32
fraccional 32
Permeabilidad del líquido cefalorraquídeo 310
Peróxido de hidrógeno 94
Peroxisomas 14
Peso, unidad de medida 374
Peso corporal 226
regulación 230, 280
valores normales 230
Pezón, erección 308
PG, u. Prostaglandinas
PIA (proteína inducida por aldosterona) 182
Pico de FSH 300
Pico de LH 300
Pie, unidad de medida 372
Piel, receptores
al-adrenérgicos 214
circulación 186, 222
regulación 214
trabajo corporal 74
sensibilidad 314
sentido 314, 322
temperatura 222
Pies, unidad de medida 372
Pigmentos visuales 344, 348
350
PIH (= hormona inhibidora de la prolactina = PIF = prolactostatina, u. Dopamina) 269, 280
«Pildora» 300
Píloro 240
Pinocitosis (u. Endocitosis) 28
PIP₂ (fosfatidilinositol-4, 5-bisfosfato) 276
Pipeta de Bunter. 114
Pirámide 326
Pirinepina 82
Piridoxal 260
Piridoxamina 260
Piridoxina 260
Pirógeno 224
Piruvato 73 B2
PKK (precalicreína) 102
PLA₂ (fosfolipasa A₂) 276
Placa terminal
motora 56
bloqueantes 56
potencial inverso 56
Placas de Peyer 232
Placenta 292
función 220, 304
síntesis de hormonas 304
Plano focal 346
Plaquetas, u. Trombocitos
Plaquetas 88, 102 y s.
agregación 102
inhibidores 104
receptores adrenérgicos β 85
Plasma 88
composición 92
volumen
deficiencia de sal 170
determinación 168
Plasma sanguíneo, u. Plasma
Plasmina 104
Plasminógeno 104
Plasticidad
células de las pirámides 332
músculo liso 70
PLC. (fosfolipasa C.) 82, 276
Pletismografía, volumen residual 114
Pletismografía de todo el cuerpo 114

Pleura IU8
Plexo
coroideo 310 mientérico (de Auerbach)
234, 244 submucoso (de Meissner)
234, 244 Plexo de Auerbach (plexo mientérico) 244 Plexo de Meissner (plexo submucoso) 244
PNA, v. Atriopeptina
Poder calórico físico 228
fisiológico 228
Podocitos, glomérulo 148
Poiitilenglicol, intestino 262
Polipéptido, v. Péptidos y proteínas pancreática 282
Polirribosomas 10
Polisacáridos digestión 258
estructura química 227 B
Polisemas 10 Poliuria 164
POMC (proopiomelanocortina) 230, 280
placenta 304
Pondio, unidad de medida 374
Pontocerebelo 326
Porfirina 128
Poros nucleares 10
función 16
secuencia de señales 10
Porta 208, 232
Poscarga, llenado cardíaco 204
Posición de reposo
respiratorio 112 y ss.
Potasio, u. K* Potencia 306
Potencia, unidad de medida 374
Potencia cardíaca, u. Contractilidad cardíaca, inotropía
Potenciación a largo plazo (LTP) 336
Potencial electroquímico 32
endococlear 366
luminal negativo, transepitelial 162, 236, 262
luminal positivo, transepitelial 167, 172, 178

máximo, diastólico, marcapasos cardíaco 192
postsináptico excitatorio (PPSE) 52
postsináptico inhibitorio (PPSI) 52, 82, 332
Potencial de acción despolarización 46
duración, contractilidad cardíaca 194
fase de repolarización 46
fibras de Purkinje 200
ganglio vestibular 342
inicio 46
marcapasos cardíaco 192
músculo cardíaco 59 A, 192
músculo esquelético 56, 59 A
músculo liso 59 A
neurona postsináptica 82
respuesta todo o nada 46
sobredisparo 46
transmisión, nervio 48
Potencial de Conversión, placa motora terminal 56
Potencial de corriente nulo 34
Potencial de difusión 22, 32, 44
Potencial de disposición cortical 324
Potencial de equilibrio 32
diversos iones 45 B
Potencial de equilibrio del K* 44
Potencial de la placa terminal en miniatura 57 B2
Potencial de membrana (u. Potencial de membrana en reposo, eléctrico) 32, 44
células del túbulo renal 156
células pilosas 366
fotosensores 354
músculo liso 70
Potencial de membrana de reposo 44
Potencial de placa terminal (PPT) 56
Potencial estable, oído interno 366
Potencial generador 312
Potencial postsináptico excitatorio (PPSE) 56, 320
Potencial postsináptico inhibitorio (PPSI) 52
Potencial receptor 312

Potencial sensor 312
células pilosas 366
fotosensores 350, 354
Potencial umbral 46
Potenciales microfónicos 366
Potencias, cálculos con 380
Potencia coeundi 306
generandi 306
ppb, unidad de medida 376
Ppfeu (presión pleural) 108
ppm, unidad de medida 376
PPSE (potencial postsináptico excitatorio) 52, 56, 320
corteza cerebral 332
peptidérgico 82
precoz 82
tardío 82
PPSI (potencial postsináptico inhibitorio) 52
corteza encefálica 332
peptidérgico 82
PPT (potencial de placa terminal) 56
Prazosina 87 B
Prealbúmina, ligadora de tiroxina 288
Precalicerina (PKK) 102
Precarga, llenado cardíaco 204
Pregnandiol 303, 304
Pregnenolona 294, 303
Prepotencial, marcapasos cardíaco 192
Preproinsulina 282
Presbiacúsia 362, 366, 370
Presbicia 346
Presbiopia 346
Presencia 79 A
Presentación, antígenos 96
Presentación de antígeno 98
Presión (v. Presión arterial) coloidosmótica, u. Presión oncótica
hidrostática 208
piernas 208
intrapleural, v. Presión pleural
intrapulmonar, v. Presión alveolar
intratorácica, u. Presión pleural oncótica 24, 88, 208, 377
capilares renales 166
plasma 152
osmótica 24
transmural 188
Presión abdominal 108, 238, 264
Presión alveolar (PA) 108, 116

Presión capilar 208 Presión de filtración, eficaz 208
 riñón 152 shock 218 Presión de secado a temperatura estándar (STPD) 112 Presión de semisaturación de O_2 (P_{O_2}) 128
 Presión del sonido 362. 368 Presión oncótica 24 Presión parcial de vapor de agua 106
 Presión parcial (u. cada gas concreto), ley de Dalton 106
 Presión pleural (P_{pleu}) 108 Presión sanguínea arteria pulmonar 122.
 206
 arterial 206 amplitud 206 deficiencia de sal 170 determinación 206 efecto de la angiotensina II 184 feto 220 regulación 216 sistema renina-angiotensina 184 sensores 214 shock 218 trabajo corporal 74 valores medios 188.
 206
 valores normales 206 curva 204 diastólica 206 media, territorio vascular 189 A
 sistólica 190. 206 Presión venosa central 186. 190. 204
 shock 218
 punto de indiferencia 204 shock 218 Presosensores 214 Pevitamina D 292 PRH (hormona liberadora de prolactina), u. TRH Primer mensajero. *v.* J. Hormona
 Principio de Fick 106. 130. 389
 riñón 150 PRL, *v.* Proiactina
 Probenecida 160 Procarboxipeptidasas 246 Proceso ciliar 344 Procesos de conjugación 160

Procesos de excreción (*v.* Riñón, excreción) 160
 Procolipapas 246. 252 Proconvertina 102 Producción de calor 222 efecto T_3 T_4 288 Producción de H^+ 174 Producto de solubilidad, calcio/fosfato 290 Proelastinas 246 Progesterona 300. 303 ciclo menstrual 298 concentración plasmática 302
 destrucción 303 efectos 292. 303 esófago 238 excreción 303 placenta 304 respiración 132 síntesis 294. 303 transporte en el plasma 303
 Proglucagón 284 enteral 282 Proinsulina 282 Prolactina (PRL) 269. 274.
 280. 303
 ciclo menstrual 298 formación de la leche 303 receptor 268. 278 secreción, efecto de TRH 303
 Proiactoliberina. *u.* TRH Proliferación 272
 linfocitos 94 Prolipapas 246 Proopiomelanocortina (POMC) 230. 280 Propiedades de condensador, membrana 48
 Propiocepción 314. 316. 322
 Propiosensores 316 garganta 328 Proporción de volumen, medida de concentración 376 Prostaciclina (= PGI_2) 104. 269 Prostaglandinas (PG) 148.
 162. 232. 269 autorregulación 212 circulación fetal 220 E_2 214. 318 fiebre 224 efectos 269 F_{20} 214 I_2 (prostaciclina) 104. 214. 269 circulación coronaria 210

intestino 262 próstata 308 secreción de bicarbonato. estómago 242 segundo mensajero 274
 276
 síntesis 269 inhibición 269. 318 útero 304. 308 Próstata 306. 308 Prostanomalia 356 Protanopsia 356 Proteasas (*u.* Peptidasas). jugo pancreático 246. 258
 Proteína activadora de GTPasa (GAP) 350 Proteína activadora de guanilciclasa (CGAP) 350
 Proteína B_7 98 Proteína C 104 Proteína CD_{28} 98 Proteína CD_4 98 Proteína CD_{40} 98 Proteína CD_8 98 Proteína CD_{95} (= Fas) 98 Proteína chaperon IO
 Proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) 160. 250 3 (MDR3) 250 Proteína desacopladora (UCP) 230
 Proteína G (proteína ligadora de guanilnucleótido) 37 Cl. 55 F, 274. 276. 338 receptores adrenérgicos 84. 87 B
 subunidades 274 tipo G_1 82. 84. 274 G_0 36. 276 G_{01} 340 G_q 82. 276 G, 84. 274. 340. 348 G_i (transducina) 348 Proteína hemo 250 Proteína HLA (antígeno leucocitario humano) 96
 Proteína inducida por aldosterona (PIA) 182 Proteína liberadora de nucleótido guanina (GNRP) 30 Proteína ligadora de andrógenos (ABP) 306 Proteína ligadora de calcio (caBP) 262. 278. 292 Proteína ligadora de guanilnucleótido. *u.* Proteína G

Proteína ligadora de mañosa (MBP) 96 Proteína ligadora de vitamina D (DBP) 158. 292 Proteína MHC 96. 98 Proteína motora 58. 62 Proteína Q 84 Proteína receptora, citoplasmática 268. 278
 Proteína represora 8 Proteína S 104 Proteína Src 278 Proteína translocadora, ribosómica 12 Proteína transmembrana 14 Proteínas abastecimiento de energía 228
 absorción, intestino 258 digestión 258 enzimas 242. 246 equivalente calórico 228 estructura primaria 227 B
 excreción, renal 148 fosforilación. *v.* Proteincinasas
 nutrición 226 permeabilidad capilar 208 poros nucleares IO reabsorción renal 156 síntesis 10. 13 F Proteínas de exportación, síntesis 12 Proteínas del shock térmico (HSP) 278
 Proteínas de membrana 14 glucosilación 12 síntesis 12 Proteínas plasmáticas 377 y s.
 funciones 88. 92. 377 y s. tampón sanguíneo 138 tipos 92 Proteincinasa A (= PCA = cinasa A) 84. 274 Proteincinasa C (= PCC) 36. 37 Cl. 70. 84. 276 Proteincinasa G (PCG) 278 Proteincinasa II. dependiente de calcio-calmodulina (cam-cinasa II) 50 Proteincinasa H dependiente de calmodulina (CaM cinasa II) 36. 50 neurona 336 Proteimuria 158. 208 Protónes, *v.* H^+ Protrombina 102. 104 Protrombinasa 104 Protuberancia 310. 328 movimientos oculares 360

Prueba de la metopirona (metopirapón) 294 Prueba de los escalones 76 Prueba de Müller 116 Prueba de Rinne 364 Prueba de Tiffeneau 118 Prueba de Weber 364 Pruebas cruzadas determinación del grupo sanguíneo 100 Pruebas respiratorias, dinámicas 112. 118 PS. unidad de medida 374 PTH (paratirina) 36. 37 C3. 178. 290 calcitriol 292 deficiencia 292 efectos 290 reabsorción renal de Ca^{2+} 178
 Prialina 236. 258 Pubertad, espermatogénesis 306 Pulgada, unidad de medida 372
 Pulmón de shock 122 Pulmones 106 y ss. alvéolos, tiempo de contacto 141 B capacidad de difusión de O_2 22 circulación 106. 122
 feto 220. 221 B inhomogeneidad 122 intercambio de gases 120 perfusión 122 presión de apertura 118 pulmón de acero 110. 111
 A2 sensores de distensión 132
 tensión superficial 118 vasoconstricción hipóxica 122
 Pulmones y tórax curva de retracción elástica 116
 distensibilidad 118 relación presión-volumen 116
 Pulso, presión 190 Pulso de presión 190 Punto, muerto 72 Punto alejado, ojos 346
 Punto ciego 348. 358 Punto de congelación. H_2O 375 Punto de corte, ecuación lineal 383 Punto de ebullición del agua 375

Punto de indiferencia, presión venosa 204 Punto focal 346 Punto muerto 72 Punto principal, óptica 346 Punto próximo, ojos 346 Pupilas 346 dilatadas 344. 352. 358 Purina
 segundo mensajero 55 F tipos de receptores 55 F Putamen 310. 326
 Quiasma óptico 358 Quilomicrones 254. 260 Quimiocina 94. 266. 274 receptores 94 Quimiosensores 142 área postrema 238 central 126. 144 intestino delgado 240 regulación de la respiración 132
 Quimiotaxis 94. 308 Quimiotripsina 246. 258 Quimo 240. 258 valor de pH 240 Quimotripsinógeno 246

R (constante general de los gases) 20. 24. 32 Radiación 222 Radiación luminica, física 346 Radiación ultravioleta 292 Radicales de O_2 94 Raquitis 226. 292 RE. u. Reticulo endoplásmico Reabsorción, *v.* Órganos correspondientes
 Reabsorción renal de K^+ 156 Reacción acoplada 41 constante de equilibrio 40 constante de velocidad 40 endergónica 38 endotérmica 38 exergónica 38 exotérmica 38 velocidad 40 Reacción acrosómica 308 Reacción de acercamiento 359. 360 Reacción de alarma. hipotálamo 330 Reacción de Lewis 214 Reacción endergónica 38

Reacción endotérmica 38
Reacción exergónica 38
Reacción exotérmica 38
Reacción fotoquímica 348
Reacción zonal 308
Reacciones de
hipersensibilidad (*u.* Alergias)
100 Receptor AT-I 184
Receptor AT-II Receptor
CD45 278 Receptor de H_1
(histamina), segundo
mensajero 55 F, 212, 276
Receptor de la proteína
asociada al sinaptosoma
(SNARE) 30 Receptor de
limpieza. LDL
256 Receptor de
riandina (RYP)
62. 64 Receptor
 H_2 , segundo
mensajero 55 F, 274
Receptor nuclear para T_3 y
 T_4 278, 288
Receptor serina/treonina
quinasas 278
Receptor tirosinasa 278
Receptor tirosina-fosfatasas
278 Receptor
vaniloide tipo 1
(VRI) 314
Receptor β del TGF (factor de
crecimiento transformante)
278 Receptores (receptor
sensorial
o sensor) 6, 55 F, 312
acetilcolina, *u.* Receptores
colinérgicos segundo
mensajero 274
y s.
ADH 55 F, 212 adrenalina,
u. Receptores
adrenérgicos
angiotensina II 212
CCK 55 F estómago
242 vesícula biliar 248
dependiente de
proteína G 52
dopamina 248 endotelina
212 histamina 55 F, 212,
242,
274, 276
hormona 266, 268, 274
inmunoglobulina 96
inotropo 52, 55 F, 82
internalización 52
metabotropo 52, 55 F, 82
noradrenalina, *u.* Receptores
adrenérgicos

presinápticos.
LI. Autorreceptores
reciclado 12, 13 F, 29 C
sinapsis 50, 55 F
tirosininasas 282
Receptores adrenérgicos 84,
214
ce, 304
(X_2 52, 86, 146, 230, 248
secreción de insulina
282
segundo mensajero 274
agonistas 87 B
antagonistas 87 B P_2 85,
212, 284
proteína G 87 B
distribución 87 B
distribución orgánica 85
liberación de renina-a 184
localización 84 piel 214
riñones 214 secreción de
renina P_1 184
segundo mensajero 274
segundo mensajero 276
tipos 84, 87 B Receptores
AMPA, *v.* Glutamato
Receptores asociados a
tirosinasa 278 Receptores
de colina 56, 82
antagonistas 82 corazón 194
de tipo M, segundo
mensajero 274, 276
estómago 242 glándulas
salivales 236 ionotropo 56
localización 79 A
nicotinérgicos 56 tipos 55 F,
56 Receptores de
dihidropiridina
(DHPR) 62 músculo cardíaco
194 Receptores de
dopamina, segundo
mensajero 55 F, 274
Receptores de guanilciclasas
278
Receptores de las
sensaciones, *u.* Sensor
Receptores de melanocortina
230 Receptores m-
GLU, segundo
mensajero 274, 276
Receptores nucleares,
calcitriol 292 Receptores
 V_1 (ADH), segundo
mensajero 276
Receptores V_2 (ADH) 24
segundo mensajero 274

Reclutamiento
fibras nerviosas 368
unidades motoras 58
Recuperina 350, 252
Recto 264
Recto (*u.* Intestino) 264
Rechazo de órganos 100
inmunosupresión 98
Reductasa del hierro 90
Reentrada, excitación
cardíaca 194, 200
Reflejo
corticotalamocortical 326
esqueletomotor 326
oculomotor 324
Reflejo(s)
ausencia 320
condicionados 242
secreción de saliva 236
consensuados 359
corneal 320, 359
cremático 320
diagnóstico 320
enterogástrico 240
estatinético 328
gastrocólico 264
monosináptico 316
ortostático 204
peristáltico 234, 244
polisináptico 320
transmisión 320
tubo digestivo 234
vago-vagal, esófago 238
vegetativo 320
vestibuloocular 342
Reflejo de acomodación
estómago 240
intestino 244
recto 264
Reflejo de apertura 238
Reflejo de Bainbridge
216
Reflejo de compensación 316
Reflejo de defensa 320
Reflejo de desinflado 132
Reflejo de estiramiento 316
Reflejo de Gauer-Henry 170
Reflejo de Henry-Gauer 218
Reflejo de Hering-Breuer 132
Reflejo de Hoffmann 316
Reflejo de huida 320 Reflejo
de la piel abdominal
320
Reflejo de lactancia 303
Reflejo del cuello, tónico 328
Reflejo estático (*u.* Reflejo de
estiramiento) 328
Reflejo extensor 320
Reflejo extraño 320
Reflejo flexor 320
Reflejo H(offmann) 316
Reflejo patelar 316

Reflejo plantar 320 Reflejo
propio 308 Reflejos axónicos
214 Reflejos circulatorios 216
Reflejos de conservación
328
Reflejos de la cabeza 132
Reflejos de posición 328
Reflejos laberínticos, tónicos
328
Reflejos locomotores 320
Reflejos nutricionales 320
Reflejos pupilares 352, 359
Reflejos sexuales 308
Reflejos vestibulares 342
Reforzamiento, coclear 368
Refuerzo coclear 366 Región
de Broca 370 Región de
Wernicke 370 Región
olfatoria 340 Región
pretecal 359 Regla todo-o-
nada, músculo
esquelético 66
Regulación 4, 6, 266
humoral 272
retroalimentación 268
Regulación a la baja
receptores hormonales 30
simporte Na^+Vf osfato 178
Regulación de la temperatura
224
Regulación del volumen 170
Regulador 4
cambio de la magnitud 6
Regulador de la conservación
6 Relación
ácido-base,
medición 146 Relación
de Starling 208 Relación de
Weber 352 Relación
ventilación-perfusión
122
Relaciones sexuales 308
Relajación, llenado cardíaco
204 Relajación,
receptiva 238,
240
«Reloj» interno 334 Renina,
hipertensión 216 Reparto del
calcio 290 Replicación,
celular 8 Representación
frecuencia-
localización, sonido
366
Reproducción 298 *y* ss., 330
Reserva coronaria 210
Reserva de ACTH 294
Resistencia eléctrica periférica
total (RPT) 186,
206
unidad 375

Resistencia de la corriente
circulatoria 186, 188
periférica total (RPT) 188
Respiración 110 Respiración
artificial con alta
presión 110 Respiración
artificial con baja
presión 110
Respiración boca a boca
110
Respiración con O_2 136
Respiración deficiente
de O_2 136 Respiración
en la altura 132,
136 Respiración por
intercambio
de presión 110
Respiración tisular 130
Respiración (*u.* Respirar) 106
y ss.
Respirador 134
Respuesta, local 46
Respuesta de tipo
todo-o-nada, potencial de
acción 46 Respuesta
inmune retrasada
96 Respuesta primaria,
defensa
inmune 94
Respuesta secundaria 94
Resto de monoyodotirosilo
(MIT) 286 Restos de
diyodotirosilo
286 Restos de
quilomicrones 254,
256 Restos de
VLDL, *v.* IDL
254
Reticulo
endoplásmico 10, 12, 26
sarcoplásmico 60, 194
Reticulocitos 88 Retina 344,
346, 356 células
ganglionares 358 lugares de
correspondencia
360 transmisión del
estímulo
visual 354 Retir.al-irans
348 Retinol 260, 350
Retracción, trombo 102
Retrolimentación, negativa
4, 272, 286, 300, 306,
318
liberación de TSH 288
positiva 272, 300, 304
tubuloglomerular 184
Retrolimentación
tubuloglomerular
(retrolimentación TG)
184
«Revestómetro» 30

Ribete en cepillo
estómago, células de
reserva 242
túbulo renal 154
Riboflavina 260
Ribosa 8
Ribosomas 10
Rigidez 326
músculo esquelético 66
Rigidez cadavérica 64
Rigidez cerebral 328
Riñones 148 aclaramiento
152, 389
agua 164 aclaramiento
de inulina
152, 154
aclaramiento de PAH 150
acuaporina 166 agua 154,
157 D, 164 efecto de los
glucocorticoides 296
anatomía 148, 149 A, B
aparato yuxtglomerular
184
asa de Henle 164
permeabilidad al agua
166
reabsorción de Ca^{2+} 178
reabsorción de Mg^{2+} 178
transporte de Na^+ 162
ATPasa H^+ 174 ATPasa
 H^+K^+ 174 ATPasa
 Na^+K^+ 156, 162 ATPasa
 Na^+K^+ , función 154
autorregulación 150, 212
ámbito de regulación
151 C
canales de K^+ 162 canales
de Na^+ 172 cantidad de
sustancia 152 circulación
(CR) 150
médula 172 coeficiente
de aclaramiento
152
consumo de O_2 150
contenido acidobásico 174
contenido de K^+ 180
disolventes 150, 282
diuresis 172, 176 efecto
de la atriopentina
152
efecto de los
glucocorticoides 296
efecto de PTH 178 efectos
de la aldosterona
182
endopeptidasa 158
equilibrio tubuloglomerular
166
excreción
amonio/amoníaco 76,
174

Riñones (cont.)

bicarbonato 138. 144
 Ca^{2+} 178 electrólitos 157
 D fraccionada (EF) 152 y
 s. H^+ 174
 ácidos titulables 178
 excreción de H^+ 142, 174
 filtración 148. 152 cantidad
 de sustancias
 158
 sustancias, disueltas 154
 flujo plasmático, renal (FPR)
 150
 fosfato 176 y s. fracción de
 filtración (FF)
 152
 funciones 148 glómulo
 150 y s. hormonas
 esteroideas 294
 insuficiencia 142. 176
 vitamina D 292
 intercambio contracorriente
 164
 mecanismos de
 concentración 164. 166
 metabolismo de la
 glutamina 176 Mg^{2+} 178
 nefrona yuxtamedular 150
 pérdida de K^+ 172
 potencial, transepitelial
 156. 162 presión de
 filtración, eficaz
 152. 390 procesos de
 conjugación
 160
 reabsorción agua 154,
 164 bicarbonato 174
 Ca^{2+} 172. 290 Cl^-
 162 D-glucosa 158
 electrólitos 157 D
 fosfato 178
 efecto de PTH 292
 fraccionado 154 K^+
 180 Mg^{2+} 172 Na^+ 162
 en el tubo colector 182
 equilibrio de energía 162
 fuerzas tractoras 156
 sustancias orgánicas 157
 D. 158 receptores
 a. adrenérgicos
 214
 receptores de ADH 166
 renina 184
 retroalimentación
 tubuloglomerular 172

secreción 156 K^+ 172. 180
 sustancias orgánicas 160
 secreción de H^+ 174
 sensores de Ca^{2+} 178
 sensores de Mg^{2+} 178
 síntesis de calcitriol 290
 sistemas de transporte 154
 y ss.. 155 B. C
 sustancias orgánicas 157 D.
 158, 160 tasa
 de filtración.
 glomerular (TFG) 150
 influencia de los
 glucocorticoides 296
 tipos de nefrona 148
 tracción por disolventes
 162
 ultrafiltrado 154
 uniones estrechas 154
 urea 166
 urobilinógeno 250
 utilización de ATP 154
 vasos 148 y s., 151 A.
 164. 184 hipertensión 216
 presión 151 B velocidad de
 filtración 152 Ritmo,
 circadiano 296. 334 Ritmo
 circadiano 334
 temperatura corporal 224
 Ritmo día-noche 296 Ritmo
 sinusal. cardíaco 192 Riva-
 Rocci. u. Medición de la
 presión arterial
 Rodopsina 348. 352
 Rodopsina luminica 348
 Rodopsinacinas 350 Rojo
 fenol, secreción tubular
 160
 rT_3 (T_3 reversa) 288
 Ruidos de Korotkoff 206
 RYR 65 D RYR1 63 B
 RYR2 63 B

Sacadas 359. 360
 Sacadas en retroceso
 360

Sacarasa 258 Sacarina, gusto
 338 Sacarosa, digestión 258
 Saco lacrimal 344 Sáculo 342
 Sal. u. NaCl Salbutamol 87 B
 Sales biliares (ácidos) 246
 absorción, ileon terminal
 252

circulación enterohepática
 252
 conjugada 248. 252
 depósito corporal 248
 función 252 primaria 248
 secundaria 248 síntesis,
 función excretora
 248
 transportador 248
 Saliva 236 Saliva
 primaria 236 Saliva
 secundaria 236
 Saluréticos 172 Sangre
 88 y ss. componentes
 88 concentración de
 bicarbonato 142. 146
 contenido en gases 107 A
 distribución en el organismo
 187 A
 fuerza de la corriente 188
 funciones 88 lípidos 256
 presión parcial de CO_2 142
 propiedades de flujo 92
 tampon pH 138. 146
 transporte de hormonas
 268
 valor del pH 138
 determinación 146 valores
 normales 142 velocidad de
 la corriente
 92. 188. 190
 territorio vascular
 189 A
 viscosidad 92 permanencia
 en la altura
 136
 SARA (sistema de activación
 reticular ascendente) 322,
 332 Sarcolemma 56. 60
 Sarcómero 60 y s.
 estiramiento 68 Sarcoplasma
 60 Sarcosoma 60 Saturación
 de O_2 (SO_2) 126.
 128
 feto 220. 221 A influencia
 sobre la curva de
 unión del CO_2 126
 Secreción constitutiva 13
 F renal, v. Riñón
 Secreción de H^+
 estómago 242 renal 174
 Secreción de K^+
 glándulas salivales 236
 intestino 262 riñón 172

Secreción local 303
 Secretina 234. 240 esófago
 238 estómago 242 secreción
 de insulina 282 secreción
 pancreática 246 segundo
 mensajero 274 Secuencia de
 señales 12 Sed 168. 170,
 236
 shock 218
 Segmentación, rítmica 244
 Segundo mensajero 268,
 274 y ss. receptores
 adrenérgicos 84
 y s. receptores
 colinérgicos
 M 82
 receptores de
 neurotransmisores 52,
 55 C
 Segundo mensajero 276
 Segundo punto, umbral
 espacial 314. 322 Selección
 12. 13 F Selección, clonal.
 linfocitos
 94
 Selectina(s) 14. 98 Selenio
 (Se) 226 Sensibilidad 312
 Sensibilidad, somatovisceral
 314 Sensibilidad
 profunda 316,
 322 Sensibilidad
 superficial 314.
 322
 Sensibilización 94, 318
 grupo sanguíneo Rhesus
 100
 vías reflejas 336
 Sensomotricidad 324 y ss.
 Sensor 312. 337 Sensor de
 presión AL I
 (adaptación lenta) 314
 Sensor diferencial 312 y s.
 Sensor PD (proporcional-
 diferencial) 312, 314
 Sensores articulares 316
 Sensores circulatorios 214
 Sensores D 312, 314, 316
 Sensores de aceleración 314
 Sensores de AR (adaptación
 rápida) 314
 Sensores de Ca^{2+} 292
 riñones 178 Sensores de
 calor 314 Sensores de
 capsaicina 314.
 318 Sensores de
 estiramiento 214
 recto 264
 Sensores de intensidad 314
 Sensores de la aceleración
 342

Sensores del frío 224. 314
 Sensores de los folículos
 pilosos 314 Sensores
 del sabor amargo
 338
 Sensores de presión 314
 Sensores de proporción 312
 y s.
 Sensores de velocidad 314
 Sensores de vibración 314
 Sensores J 132 Sensores
 luminosos, v. Fotosensores
 Sensores P (proporcionales)
 312, 314. 316
 Sensores sedantes 314
 Sensores térmicos 314
 Sensores visuales 316
 Sentido de la fuerza 316
 Sentido de la posición 316.
 342
 Sentido del equilibrio 342
 Sentido del gusto 338
 Sentido del olfato 340
 Sentido del tacto 314 Señal
 coestimuladora 98 SER
 (sistema
 reticuloendotelial) 96
 Serotonina
 (= 5-hidroxitriptamina = 5-
 HT) 230 corteza
 encefálica 332 neuronas
 330 plaquetas 102, 103 A
 segundo mensajero 55 F,
 274, 276 tipos de
 receptor 55 F,
 274. 276
 transporte tubular 160
 Seudohiperparatiroidismo
 292
 Sexo
 cromosómico 306 genético
 306 SGLT1 (transportador
 de sodio-glucosa tipo 1) 158
 SGLT2 158
 SHBG (globulina ligadora de
 hormonas sexuales) 268.
 302, 306 Shock 186, 218
 anafilático 100. 218
 cardiogénico 218 espinal
 328 hemorrágico 218
 hipoglucémico 218. 284
 hipovolémico 218 Shock
 circulatorio 214 Shock por
 estancamiento
 218 Sibilante,
 voz 370

SIH (somatostatina) 86. 230
 234. 240. 269, 280.
 284f
 como cotransmisor 84
 efectos 284 estómago
 234. 242 liberación de
 glucagón 272.
 284
 receptor 55 F secreción
 284 secreción de insulina
 272.
 282 segundo mensajero
 55 F.
 274
 Silicio (Si) 226 Simpático
 (u. Sistema
 nervioso vegetativo) 78.
 84 y s.
 constricción venosa 218
 control del flujo neuronal
 214
 corazón 194 reacción de
 alarma 330 secreción de
 saliva 236 trabajo corporal
 74 tubo digestivo 234
 vesícula biliar 248 Simporre.
 definición 26 Simporre
 HV péptidos 158 Sinapsina
 50 Sinapsis 50 y ss.
 axoaxonal 320 eléctrica 18.
 50 esquema general 43 A3
 función de válvula 48 función
 principal 42 inhibición de la
 transmisión
 320
 interrupción de la
 transmisión 52. 56
 latencia 52 nicotínicos
 52 potenciación 50
 receptores postsinápticos
 50. 55 F
 recíproca 340
 vías 50
 Sinaptobrevina 50
 Sinaptogamina 50
 Sincitio 16
 Síndrome de
 Brown-Sequard 322
 Síndrome de Conn 182
 Síndrome de Crigler-Najjar
 250 Síndrome de
 Dubin-Johnson
 250 Síndrome de
 Fanconi
 158
 Síndrome de Korsakoff 337
 Síndrome de membrana del
 recién nacido 118

Síndrome nefrótico 158
 Síntesis de urea. u. Riñón
 Sistema, cerrado 41 abierto
 40 coniocelular 358 límbico
 310. 330 magnocelular 358
 parvocelular 358 Sistema
 ABO 100 Sistema de
 activación, reticular
 ascendente (SARA) 322
 Sistema de alta presión 186
 Sistema de anticuerpos 98
 Sistema de baja presión
 186
 Sistema de control de
 capacidad limitada (LCCS)
 336 Sistema del complemento
 94.
 96. 100 Sistema del
 lóbulo temporal
 medial 336
 Sistema de medida 372
 y ss. Sistema de
 multiplicación por
 contracorriente 164
 Sistema de vías
 monoaminérgicas 330
 Sistema endocrino 266
 y ss.
 Sistema límbico 310. 330
 Sistema longitudinal, músculo
 60 Sistema
 mononuclear
 fagocítico (SMF) 96
 Sistema nervioso autónomo,
 v. Vegetativo central (SNC).
 v. Encéfalo y
 médula espinal entérico
 (SNE) 234. 266 integración
 del organismo
 266 parasimpático 78 y
 ss., 82,
 266
 simpático 78 y ss., 82. 266
 somático 266 vegetativo
 (SNV) 78. 80/81
 A, 82. 266 centros del 78
 contranisor 86 órganos
 inervados 78 Sistema
 nervioso autónomo, u.
 Sistema nervioso vegetativo
 Sistema nervioso central
 (SNC) (u. Encéfalo, médula
 espinal y corteza) 310 y ss.
 centros vegetativos 78
 Sistema nervioso vegetativo, u.
 Sistema nervioso

Sistema óptico, simple 346
 Sistema porta, hipotálamo
 280 Sistema renina-
 angiotensina-
 aldosterona 170. 184,
 218 Sistema
 reticuloendotelial
 (SER) 96
 Sistema Rhesus 100
 Sistema T. músculo
 esquelético 60 Sistema
 vascular, volumen
 que contiene 189 A
 Sistemas de integración del
 cuerpo 266 Sístole,
 corazón 190 SMA (área de
 corteza motora
 suplementaria) 324
 SMF (sistema mononuclear
 fagocítico) 96 SNAP-25
 (proteína asociada
 al sinaptosoma 25)
 50 SNARE
 (receptor de la
 proteína asociada al
 sinaptosoma) 30
 SNC (sistema nervioso
 central) (u. Encéfalo,
 médula espinal y
 corteza) 310 y ss.
 SNE (sistema nervioso
 entérico) 234 SNV. v.
 Sistema nervioso
 vegetativo
 SOg (saturación de O₂) 126
 Sobredisparo. potencial de
 acción 46
 Sobre peso 226. 230
 Sobretono 362 Sodio, u. Na⁺
 Somatoliberina (hormona
 liberadora de la
 hormona del
 crecimiento = GRH)
 230, 269
 Somatomedina 280. 284
 Somatosensorial 314. 322
 Somatostatina. u. SIH
 Somatotopía 322, 324
 Somatotropina (= hormona
 somatotropa = STH)
 269, 280, 284. 288.
 303
 receptor 278 Son 362
 Sonido alejamiento de la
 fuente
 sonora 368 alta
 intensidad 362 dirección
 368 elaboración del
 estímulo.
 SNC 368

intensidad 362. 368
 sensibilidad 362
 sensores 364. 366
 sordera 364 transmisión
 aérea 364 transmisión
 ósea 364 velocidad 362
 Sonido 362
 análisis 368 Sorbitol 262
 Sordera 364 y s. Sordera de
 oído interno 364.
 370 Sordera por
 conducción,
 sonido 364 SP
 (sustancia P) 86 SPL
 (nivel de presión del
 sonido) 362
 Spliceosoma 10
 Splicing 8
 alternativas 268 SRH (=
 somatoliberina) 269.
 280 SRP
 (partícula de
 reconocimiento de la señal)
 12 STH (= hormona
 somatotropa =
 somatotropina) 269. 278,
 280. 284. 288. 303
 receptor 278
 STPD (presión de secado a
 temperatura estándar) 112
 Succinato, transporte tubular
 160
 Sucrosa, o. Sacarosa
 Sueño 334 estadios
 332. 334 privación 334
 Sueño central 334
 Sueño de ondas lentas
 334 Sueño NREM
 (sueño no
 REM) 334
 Sueño profundo 332, 334
 Sueño REM (movimientos
 oculares rápidos) 334
 Suero 88
 Sulfato
 absorción intestinal 262
 acoplamiento con 160.
 250 hormonas
 esteroideas
 294
 conjugada, secreción
 tubular 156. 160
 transportador 250
 reabsorción renal 158
 Sulfato de magnesio 248

Sumación 320 espacial 320.
 358 en la neurona 52 vista
 352 movimientos del
 músculo
 esquelético 66
 temporal 320 en la
 neurona 52 vista 352
 Superóxido dismutasa 94
 Superposición, movimientos
 del músculo esquelético 66
 Supositorio (medicamentos)
 264
 Supresión, sacadas 360
 células T colaboradoras
 98 Supresión de los
 murmullos.
 vías auditivas 368
 Surfactante (agente activo de
 superficie) 118. 122
 hiperoxia 136 Sustancia
 negra 326 Sustancia P (SP)
 52. 86.
 326, 318 vesícula biliar
 248 Sustancias aromáticas
 340 Sustancias minerales.
 nutrición 226
 Sustancias no digeribles
 264 Sustancias
 transisoras,
 v. Neurotransmisores
 Sustrato del receptor de
 insulina I (IRS-1) 278.
 284
 Sustrato de renina 184
 Sustrato energético, ácidos
 grasos libres 256
 Susurro 370
 Suxametonio 46. 56

T₃ (triyodotironina) 268. 278.
 288
 T₃ reversa (rT₃) 288 T₄
 (tetrayodotironina
 = tiroxina) 268. 286.
 288
 Tálamo 318. 324. 340
 desinhibición 326 núcleos
 inespecíficos
 322 núcleos
 somatosensoriales
 322
 posición 310
 ventrales 338 vías
 auditivas 368 vías
 visuales 358

Tampon 138. 378 y s.
 hemoglobina 124. 128
 Tampon bicarbonato-CO₂
 140 Tampon no
 bicarbonato 126.
 138. 140. 144 y s.
 Taquicardia 200
 shock circulatorio 218
 Taquicardia sinusal 200
 Taquicardia ventricular 200
 Taquicina 55 F
 segundo mensajero 276
 Taquipnea 108 tARNs
 Taurina 248 TBG (globulina
 ligadora de
 tiroxina) 288 TBPA
 (prealbúmina ligadora
 de tiroxina) 288 Técnica
 del patch-clamp 34 Tectum
 326 Tejido adiposo 256
 captación de ácidos grasos
 libres 254
 pardo 85. 288
 producción de calor 222
 Telencéfalo 310 Temblor en
 reposo 326 Temblor
 intencional 328 Temperatura
 (u. Calor) 375 unidades de
 medida 375 Temperatura
 basal 298 Temperatura
 central 222.
 224 Temperatura con
 la que una
 persona se siente
 cómoda 224. 226
 Temperatura corporal 375.
 381 C
 ciclo menstrual 298
 determinación 224
 oscilaciones diarias 224.
 380B
 respiración 132
 valor teórico 224
 Temperatura de
 mantenimiento 74
 Tendencia al sangrado 104
 Tensión, eléctrica, unidad de
 media 375
 Tensión de la pared 188
 Tensión superficial, alvéolos
 118
 Teofilina 276 Teoría de
 los colores
 contrarios de Hering
 354 Teoría de los
 colores
 opuestos 354
 Terminación anulospiral 316
 Terminaciones nerviosas
 libres, olfato 340

Termodinámica 38 y ss.
 Termogenina 222 230
 288
 Termorregulación 222 y s.
 liberación de TRH 286
 Termosensores 224. 314
 central 224 hipotálamo 330
 periférica 224. 314
 Territorio del lenguaje 362
 Testículos 268. 306 efecto
 de FSH 306 receptores
 HDL 254 Testosterona
 268. 300.
 306
 receptores 278, 306
 síntesis 294 Tetania 46,
 290, 292 Tetanización,
 músculo liso
 70
 músculo esquelético 66
 Tetrayodotironina (T₄) 286
 Tetrodotoxina (TTX) 47 B
 TGF (retroalimentación
 tubuloglomerular) 172.
 184
 Tiacida 162. 172
 Tiamina 260
 Tiempo de desfase.
 auriculoventricular
 (ECG) 196
 Tiempo de hemorragia
 102 Tiempo de
 latencia. vía
 auditiva 368
 Tiempo reflejo 316.
 320
 Timbre 362 Timina 8 Timo
 88. 94 Timosina 268
 Timpano 364 Tiocianato
 286 Tiouracilo 286 Tip
 links 342. 366 Tipo afilado
 (eje eléctrico
 cardíaco) 198 Tipo
 derecho (eje eléctrico
 cardíaco) 198 Tipo
 indiferente (eje eléctrico
 cardíaco) 198 Tipo
 izquierdo (eje eléctrico
 cardíaco) 198
 Tireocalcitonina 292
 Tireoglobulina 286
 Tireoliberina (= TRH) 269.
 286. 303
 Tireoperoxidasa (TPO) 286
 Tireotropina (TSH) 269.
 286 Tiritona
 regulación térmica
 222 y s.

Tiroides 268 células C
parafoliculares 36.
286
hormonas 286i Tirosina 84
Tiroxina. u. T₄ Titina 60, 66
Titulación, solución tampón
379 y s.. 380B
TNF (factor de necrosis
tumoral) a. efecto sobre
la secreción de CRH
296
Tocoferol 260 Tolerancia
inmunológica central 94
periférica 98 Tonicidad
377 y s. Tono, músculo
liso 70 miógeno 70
neurógeno 70
músculo esquelético 328
Tono cardíaco 190. 191 A
Tono reflejo, músculo
esquelético 66
Tonotopia. vías auditivas
368
Tórax 108f
Torr, unidad de medida 374
Tos 132. 320. 370 Toxina
de Pertussis 276 Toxina del
cólera 262. 276 tPA
(activador tisular del
plasminógeno) 104 TPO
(tiroperoxidasa) 286 TPR
(resistencia periférica total a
la corriente) 186 y s.
Trabajo
corporal 72 y ss., 282
activación del simpático
74
captación de O₂ 74
estático 74 hipotáiomo
330 necesidades de
energía
226
negativo-dinámico 74
positivo-dinámico 74
temperatura central
224
tono simpático 86
umbral, aerobio 76
anaerobio 76 volumen
minuto respiratorio 74
regulación de la respiración
74. 133 A5
presión/volumen, corazón
202 unidad de medida
374 y s.

Trabajo cardíaco 202 Trabajo
corporal 74 y ss..
142
formación de calor 222
Trabajo de conservación 74
Trabajo respiratorio 116
Tracto urinario 148 Tractos
corticospinal 324
espinocerebeloso 328
espinorreticular 318
espinotalámico 318. 322
olfatorio 340 óptico 358
reticulospinal lateral 328
medial 328
retinohipotalámico 334
rubroespinal 328
vestibuloespinal 328
Traducción 10 Transcitosis
18 Transcobalamina 92. 260
Transcortina (globulina
ligadora de cortisol = CBG)
92. 296 Transcrito regulado
por cocaína y anfetamina
(CART) 230 Transducción
312 canales, células pilosas
366 estímulos 312
fotoeléctrica 348 señal 274
Transducción de la señal 266.
274 Transducina (= proteína Gt)
276. 348. 352
Transferrina 90
Transformación de la
impedancia. oído medio
364
Transfusión placentaria 220
Transfusión sanguínea 100
Translocación, complejo
receptor-hormona 278
Transmisión electrotónica 48.
54 D Transmisión
ósea, sonido
364
Transmisor,
(λ. Neurotransmisor
Transpiración insensible 222
Transportador 22 ácidos
grasos libres
252
afinidad 28 hepatocitos
250 pasiva 28
propiedades 22
Transportador antiporte
Na⁺ TH⁺ (NHE) 28. 162.
176. 174

células de reserva gástricas
242
PKC 276
riñones 174
Transportador HNaDC-I
(transportador de Na⁺-
dicarboxilato humano) 160
Transportador simporte 2
Na⁺-I (NIS) 286
Transportador simporte de
H⁺ 258
Transportador simporte Na⁺-
2Cl⁻K⁺. inhibición 172
glándulas salivales 236
riñones 162 Transportador
simporte Na⁺-
3HCO₃⁻ 162. 174
Transportador simporte Na⁺*
Q 28 Transportador
simporte Na⁺-
fosfato 178
Transportador simporte
péptido-H⁺ 28. 158.
258
Transporte activo 26 axonal
42. 58 axoplásmico 280
controlado por potencial
32
convección 24 dependiente
de energía 26 electrógeno
28 electroneutro 28
especificidad 28 no iónico
174 paracelular 18 pasivo
20 primario activo 26
reógeno 28 saturabilidad 28
secundario activo 26
terciario activo 28
transcelular 18
transmembrana 16
Transporte antiporte
Na⁺TCa²⁺ 36. 194
fotosensores 350 miocardio
194 riñón 178. 182
Transporte axoplásmico,
v. Transporte
Transporte de membrana 16
y ss.
activo 26 y s. controlado
por potencial
22. 32
intracelular 16 mediado por
transportador
22 y ss.
no iónico 22

paracelular 18 pasivo 20
Tráquea 370 Trasplante 98
Trasplante de órganos 98
Tratamiento anticoagulante
104
Trehalasa 258 Trehalosa 258
Treonina 226 TRH
(tiroeliberina) 269. 280.
28fa segundo mensajero
274.
276
Triacilglicerina 252 y ss.
absorción intestinal 254
almacenamiento 257 D
captación 252 digestión
246. 254 fórmula química
227 B fuentes 257 D
lipoproteínas 254 síntesis
en los adipocitos
256
Triacilglicerina-lipasa 252
Triada 60. 62 Triada de
convergencia
(reacción de proximidad)
360
Triada de Horner 360
Triángulo de colores 356
Triángulo de Einthoven. ECG
196
Triglicéridos,
u. Triacilglicerina 252 y
ss.
Trimetafán 82
Tripalmitina. cociente
respiratorio 228
Tripeptidos. absorción
intestinal 258
Tnpletes de bases. mARN 8
Tripsina 246. 258. 260
activación 247 D activación
de colipasas
252 activación de la
fosfolipasa
A₂252 efectos 247 D
secreción de CCK 246
Tripsinógeno 246
Triptóano 226
Tritanomalia 356
Tritanopsia 356
Triyodotironina, u. T₃
Trombina 102 y s.
Trombo 104
retracción 102
Trombocinasas tisular 104
Trombocitopatía 104
Trombocitopenia 100. 104
Trombomodulina 104

Tromboplastina tisular 102
inhibidor 104
Trombopoyetma 88. 148
Trombosis 104 Tromboxano
269 A₂ (TXA₂) 102. 214
segundo mensajero 276
Trompa de Falopio 308
Tronco encefálico
(u. Encéfalo) 318 centros
motores 328 partes 310
Tropomiosina 60 Troponina
60 Troponina-C 62 TSC
(cotransporte sensible a
las tiacidas) 162 TSH
(hormona estimuladora del
tiroides
= tirotropina) 269. 232.
280, 286 receptor,
autoanticuerpos
segundo mensajero 274.
276
TTX (tetrodotoxina) 47 B
Tubérculo olfatorio 340 Tubo
(seminífero) 308 Tubo
colector, u. Riñón 148,
166
Tubo digestivo 232 y ss.
bacterias 240 circulación
186. 232 hormonas 234
inervación 78 y ss., 234
integración nerviosa y
hormonal 234
motilidad. interdigestiva
240
neurotransmisores 234
tiempo de vaciamiento
233 A
tiempos de tránsito 232
Tubocurarina 56. 82
Tubulma 30. 58 Túbulos
longitudinales, músculo
esquelético 60 renales, riñón
seminíferos 306 transversales,
músculo esquelético 60. 62
Túnel de Corti 364 TXA₂
(tromboxano A₂) 102, 269

U

UCP (proteína desacopladora)
230 Úlcera
gástrica 242

Ultrafiltrado 154
Umamt 338
Umbra 312
absoluto oídos
303 ojos 352
sentido del olfato 340
aerobio 76 anaerobio 72,
76 audición 362 y ss. de
diferencia de intensidad
gusto 338 olfato 340
sonido 368 de
diferenciación de
frecuencias, audición 368
de percepción, sentido del
olfato 340 de
reconocimiento
gusto 338
sentido del olfato 340
diferencial audición 368
gusto 338 olfato 340
vista 352
espacial, simultáneo 314
gusto 338
sentido del olfato 340
vista 352
Unidad fetoplacentaria 304
Unidad motora (músculo) 58
placa terminal 56
Unidad sencilla, tipo de
músculo 70 Unidades
372 y ss. Unidades base,
sistema SS
372
Unidades de información 312
Unidades del SI 372 y ss.
Unión a las proteínas del
plasma 24. 25 C. 88. 154
Ca²⁺ 178. 290
Unión a proteínas.
u. Unión a proteínas
plasmáticas Uniones cerradas,
u. Uniones estrechas 18. 154
Uniones en hendidura 18,
58
astrocitos 338 control 37
A localization 18
músculo cardíaco 192
músculo liso 70 útero
304 Uniones estrechas
función 18 túbulo renal
154

Uniorte 28
Uniorte H^+ (termogenina = UCPI) 222
Uracilo 8 Uramidasa 96
Urato. u. Ácido úrico
Urea 145 B2
concentración de urea 166
excreción 166
catabolismo 296
reabsorción renal 156. 158
síntesis 176
transportador 166
Uréter 148
inervación vegetativa 79 y ss.
Uretra 308 Urobilinógeno 250 Urocinasa 104
Urolitiasis 178 UTI (transportador de urea de tipo 1) 166
UT2 166 Útero ciclo menstrual 298
elevación 308
estrógeno 302
excitabilidad 304
musculatura 303
oxitocina 303 y s.
progesterona 303
prostaglandina 304. 308
receptores adrenérgicos (X_1) 304
uniones en hendidura 304
Utrículo 342 Uvula, cerebelo 326

V (vanadio) 226
V_a (porción alveolar del VC) 114
Vacunación 94
Vagina 308
pH de 302 Vagina, efecto de los estrógenos 302 Vaina de mielina 42 Vaina medular, v. Vaina de mielina
Val. unidad de medida 375
Valina 226 Valor, biológico 226
iones 375 Valor del pH 138 y ss.
determinación 146
en la orina 156
eritrocitos 126
esófago 238

influencia sobre la difusión 22 plasma 126
contenido en K⁺ 180
saliva 236 sangre 138 y ss.
valores normales 142
Valor de pKa 138, 140, 378 y s.
Valor de pKb 378 y s.
Valor de refracción (= «poder» de refracción) 346
Valor PO₅ (presión de semisaturación de O₂) 128
Valor Q₁₀ 40 Valor real 4
Valor teórico 4. 6 Valores límite respiratorios 118
Valores normales 384 y ss.
Válvula aórtica 190 Válvula cardíaca 190 Válvula de Rahn 114 Válvula mitral 190
Válvula pulmonar 190
Válvula tricúspide 190
Válvulas cardíacas 190
Válvulas conniventes 264
Válvulas de Kerckring 244
Válvulas venosas 204
Vanadio (V) 226 Vaso eferente (v. Riñón, vasos) 148. 184
Vasoconstricción 213 B. 214
cortisol 296 hipóxica 122. 212. 220
feto 221 C
termorregulación 224
venas 218
Vasodilatación 213 B. 214 NO 278
termorregulación 224
Vasopresina. u. ASH Vasos, u. Vasos sanguíneos Vasos capacitantes 188 Vasos coronarios, autorregulación 210
Vasos rectos (u. Riñón, vasos) 164
Vasos resistentes 186. 188
Vasos sanguíneos 212 y ss.
control del diámetro vascular 212
diámetro 189 A esfínter precapilar 188 funciones 188 piel 224 superficie 189 A Vatos segundo (Ws) 375

VCM (volumen corpuscular medio) 88, 89C
V₀ (volumen del espacio muerto) 114 Vector QRS, medio (ECG) 196. 198
Vectorcardiograma 196
Vejiga urinaria 148
control 78 y ss. 308
inervación vegetativa 79 y ss. Velocidad, unidad de medida 373 y s.
Velocidad de contracción miocárdio 204
músculo esquelético 68
Velocidad de difusión 20
Velocidad de la corriente, sangre 188 Velocidad de las ondas del pulso 190
Velocidad de transporte, máxima (J_{max}) 384 Velocidad de volumen, unidaí 374
Vena umbilical 220
Venas 188 cavas 188 cavernosas 188
corriente venosa 204
reflejo de Bainbridge 216
pulmonares 186
Ventana oval/redonda 364
Ventilación 106 y ss.
alveolar 120 Ventilación alveolar 106 altura 136 artificial 110 buceo 134 corriente venosa 204 diferencia de presión, movimiento 108
espacio muerto 114 formas 108
generador de ritmo 132
inhomogeneidad 122 interna 106 máxima
espiratoria 116 inspiratoria 116 músculos 108. 132
regulación 126 quimiorreceptores centrales 126
superficie 120 ventilación del espacio muerto 106 volumen residual 114 Ventilación con O₂, artificial 132

Ventrículo, corazón. u. Corazón líquido cefalorraquídeo 310
Vénulas 189 A Vénulas, poscapilares 188 Veratridina 47 B Vermis 326 Vértigo 328. 342 Vesícula cromafina 84 secretoria 12. 30 Vesícula, u. Vesícula biliar Vesícula biliar 248 Vesícula revestida por revestómero 30 Vesículas revestidas 28 Vesículas seminales, efecto de la testosterona 306. 308
Vestibulocerebelo 326
Viagra® (citrat de sildenafil) 278 Vías anterolaterales 318, 322 Vías de activación, subcorticales 336 Vías de la columna dorsal 322
Vías de traducción 342 Vías lacrimales 344 Vías olfatorias 340 Vías piramidales 324
Vías respiratorias, resistencia al flujo 116 Vías visuales 354. 358 Vimentina 14 VIP (péptido intestinal vasoactivo) 52. 86. 232. 234. 236. 238, 262. 280
corteza encefálica 332 neurona 240 recto 264
segundo mensajero 274
Virilización 306 Virus, defensa inmune 94. 96. 98
Viscosidad, sangre 92. 188
Visión crepuscular 348 del color 356 del movimiento 358 diurna 348
umbral 352 escotópica 348 fotópica 348 plástica 360 tridimensional 360 Vista a distancia 360 Vitamina 226 A (retinol/p-caroteno) 226. 252. 260

absorción en el intestino 260
B₁ (tiamina) 226. 260 B₂ (riboflavina) 226. 260 B₆ (piridoxina) 226. 260 B₁₂, u. Cobalamina C (ácido ascórbico) 226. 260
absorción renal 156
D 226. 252
dosis diaria 292 D₂ (= ergocalciferol) 226. 292, 260 D₃ (= colecalciferol = calciol) 226. 292
deficiencia 262, 292
deficiencia de A₁ 350 E (D-tocoferol) 226. 252. 260
H (biotina) 226. 260 K (fitonadiona) 102, 104, 226. 252. 264
antagonistas 104 deficiencia 104 K₁ 226. 260 K₂ 226. 260 liposolubles 226. 252
necesidad diaria 386
reabsorción hidrosolubles 260 liposolubles 260 toxicidad 226 VLA-4 (molécula de adhesión) 98
VLDL (proteínas de muy baja densidad) 254, 256, 260 efecto de los estrógenos 302
Vocales, lenguaje 370
Volumen (u. Agua) al final de la diástole 190. 202 al final de la sístole 190.
202f deficiencia 170, 173 B
shock 218 exceso 170, 173 B extracelular (VEC) 168
intersticial 168 intracelular (VIC) 168 transcelular 168
unidad 372 Volumen corriente (VC) 106. 112. 114, 118
entrenamiento 76 porción alveolar (V_A) 120
Volumen de reserva espiratorio 112 inspiratorio 112

Volumen minuto (cardíaco) 186. 192. 202
aumento de la poscarga 203 aumento de la precarga 204
trabajo corporal 74
Volumen minuto cardíaco 186. 188
determinación 106 en la respiración en la altura 136 esfuerzo físico 74 fetal 220 máximo 77 C deportistas entrenados 77 C
shock 218 Volumen minuto respiratorio 106
aumento en la acidosis 142 aumento en la hipoxia 136
máxima 77 C deporte continuado 77 C
trabajo, corporal 74
Volumen minuto urinario (v. Riñón) 164 Volumen residual (VR) 112. 114 Volumen residual, pulmón 190 Volumen sanguíneo 88, 186
central 204 deportistas entrenados 77 C
determinación 168
Volumenes de gases, cálculo 112
Volúmenes pulmonares, determinación 112
Volúmenes respiratorios 112, 114
estandarización 112
Vómitos 238 equilibrio agua-sal 173 B
Vómitos matinales 238
Voz 370
VR (volumen residual) 114
VR1 (receptor valinóide de tipo 1) 314 V_c (volumen corriente) 114

W

W (vatos), unidad de medida 374 y s.

Warfarina 104

Ws (varios segundo), unidad de medida 375 X

Xenobiótico. excreción 160

Yarda, unidad de medida 372 Yeyuno (*u.*

Intestino, intestino delgado), síntesis de GLP

234 Yodo captación 286

contenido 286 y s. deficiencia 286 excreción 288 extraíble con butanol

288

metabolismo 288 necesidades diarias 226.

288 unido a proteínas

288 Yodo extraíble con butano

(BEI) 288 Yoduro unido a proteínas

(PBI) 288 Yohimbina 87 B

Yunque 364

Zona

erógena 308 fascicular. glándula

suprarrenal 294. 296 gatillo,

quimiosensora 238 glomerular. glándula

suprarrenal 294. 296 pelúcida 308

reticular, glándula

suprarrenal 296 Zona, termoneutra 224 Zonas

de la cabeza 318 Zónula ocludens. u. Uniones

estrechas

